

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. April 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/035569 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 407/14**,
401/06, 413/14, 417/14, 407/12, 417/12, 239/72, 471/04,
401/12, 413/12, 491/04, 215/20, 239/88, 451/04

(74) Anwälte: **FORSTMAYER, Dietmar** usw.; Boeters &
Lieck, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011203

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Oktober 2003 (09.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 47 233.5 10. Oktober 2002 (10.10.2002) DE
102 56 405.1 2. Dezember 2002 (02.12.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US*): **MORPHOCHEM AKTIENGESSELLSCHAFT
FÜR KOMBINATORISCHE CHEMIE** [DE/DE];
Gmunder Strasse 37-37a, 81379 München (DE).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts*

(72) Erfinder; und

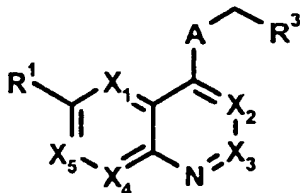
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **SURIVET,
Jean-Philippe** [FR/FR]; 19, rue Theo Bachmann, F-68300
Saint-Louis (FR). **ZUMBRUNN, Cornelia** [CH/CH];
Alemannengasse 57, CH-4058 Basel (CH). **HUBSCHW-
ERLEN, Christian** [FR/FR]; 15, rue de la Gendarmerie,
F-68480 Durmenach (FR).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.*

WO 2004/035569 A2

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS WITH ANTIBACTERIAL ACTIVITY

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN MIT ANTIBAKTERIELLER AKTIVITÄT



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel antibacterial compounds of formula (I).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige antibakterielle Verbindungen der Formel (I).

Neue Verbindungen mit antibakterieller Aktivität

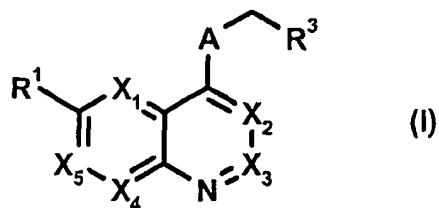
In vielen Ländern der Welt hat die Resistenz gegenüber den derzeit gebräuchlichen Antibiotika in den letzten Jahren beträchtlich zugenommen und zum Teil bedrohliche Ausmasse angenommen. Das Hauptproblem dabei ist, dass diese Erreger nicht nur eine, sondern in der Regel mehrfache Resistenzen tragen. Dies gilt insbesondere für einige Gram-positive Erregergruppen, wie Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken. (S. Ewig et al.; Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen; Chemother. J. 2002, 11, 12-26; F. Tenover; Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview; Clin. Infect. Dis. 2001 Sep 15, 33 Suppl. 3, 108-115)

Eine lange befürchtete Entwicklung ist kürzlich eingetreten: In den USA wurde der erste Stamm von *Staphylococcus aureus* beschrieben, welcher nicht nur Methicillin-resistent, sondern auch gegen Vancomycin hoch-resistent ist (Centers for Disease Control and Prevention; *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin - United States, 2002; MMWR 2002, 51, 565-567).

Neben hygienischen Massnahmen in Krankenhäusern sind daher auch verstärkt Anstrengungen erforderlich, neue Antibiotika zu finden, die möglichst eine neue Struktur und einen neuen Wirkungsmechanismus besitzen, um gegen diese Problemkeime wirksam zu sein.

Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige Verbindungen mit antibakterieller Aktivität.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



wobei

5

A ein Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoffatom, eine C₁₋₄ Alkyl-, C₂₋₄ Alkenyl-, C₂₋₄ Alkynyl- oder eine C₁₋₄ Heteroalkylengruppe ist,

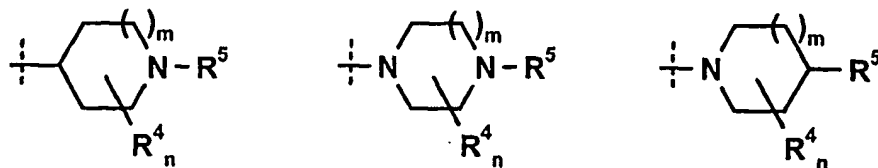
10 X₁, X₂, X₃, X₄ und X₅ unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CR² sind,

R¹ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

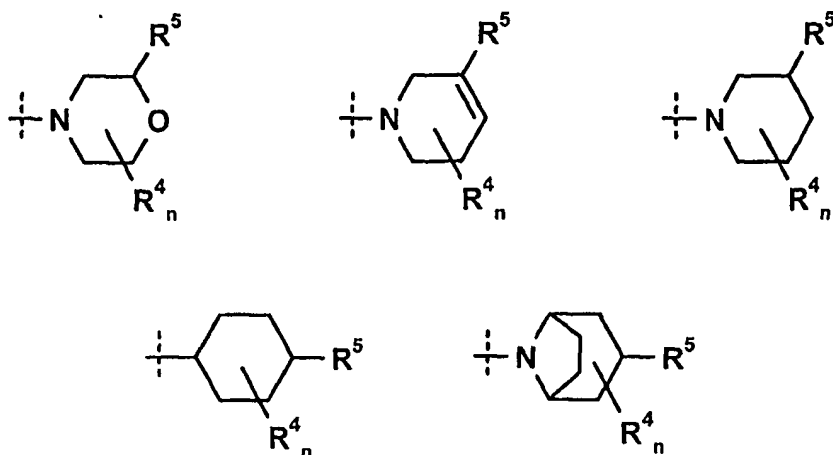
15

R² ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

20 R³ aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:



3



5 die Reste R^4 unabhängig voneinander eine Hydroxygruppe, eine C_{1-6} Alkyl- oder eine C_{1-8} Heteroalkylgruppe sind,

R^5 ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkyl-
 10 cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

n gleich 0, 1, 2 oder 3 ist und

15 m gleich 0 oder 2 ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

20

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 8 oder 1 bis 6 oder
 25 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-,

Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl-, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octylgruppe.

Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl beziehen sich auf
5 zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder
verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20
Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome,
besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z.
B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-,
10 Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Bevorzugt weisen
Alkenylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine)
Doppelbindungen bzw. Alkynylgruppen eine oder zwei
(besonders bevorzugt eine) Dreifachbindungen auf.

15 Des weiteren beziehen sich die Begriffe Alkyl, Alkenyl und
Alkynyl auf Gruppen, bei der ein oder mehrere
Wasserstoffatome durch ein Halogenatom (bevorzugt F oder
Cl) ersetzt sind wie z. B. die 2,2,2-Trichlorethyl-, oder
die Trifluormethylgruppe.

20

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-,
eine Alkenyl- oder eine Alkynyl-Gruppe, in der ein oder
mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein
Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor-, Selen-,
25 Silizium- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt
Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff). Der Ausdruck
Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure
oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z.
B. Acyl, Acylalkyl, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, Acyloxyalkyl,
30 Carboxyalkylamid oder Alkoxycarbonyloxy.

Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Gruppen der Formeln

R^a-O-Y^a- , R^a-S-Y^a- , $R^a-N(R^b)-Y^a-$, R^a-CO-Y^a- , $R^a-O-CO-Y^a-$,
 $R^a-CO-O-Y^a-$, $R^a-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$,
 $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-$,
5 $R^a-O-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-$, R^a-CS-Y^a- ,
 $R^a-O-CS-Y^a-$, $R^a-CS-O-Y^a-$, $R^a-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-Y^a-$,
 $R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-$,
 $R^a-O-CS-O-Y^a-$, $R^a-S-CO-Y^a-$, $R^a-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-$,
 $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-O-Y^a-$, $R^a-O-CO-S-Y^a-$,
10 $R^a-S-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-Y^a-$, $R^a-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-$,
 $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-O-Y^a-$, $R^a-O-CS-S-Y^a-$, wobei R^a
ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_2-C_6 -Alkenyl-
oder eine C_2-C_6 -Alkinylgruppe; R^b ein Wasserstoffatom, eine
 C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_2-C_6 -Alkenyl- oder eine C_2-C_6 -
15 Alkinylgruppe; R^c ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-,
eine, C_2-C_6 -Alkenyl- oder eine C_2-C_6 -Alkinylgruppe; R^d ein
Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_2-C_6 -Alkenyl-
oder eine C_2-C_6 -Alkinylgruppe und Y^a eine direkte Bindung,
20 Alkinylengruppe ist, wobei jede Heteroalkylgruppe
mindestens ein Kohlenstoffatom enthält und ein oder
mehrere Wasserstoffatome durch Fluor- oder Chloratome
ersetzt sein können. Konkrete Beispiele für Hetero-
alkylgruppen sind Methoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy,
25 n-Propyloxy, iso-Propyloxy, tert-Butyloxy, Methoxymethyl,
Ethoxymethyl, Methoxyethyl, Methylamino, Ethylamino, Di-
methylamino, Diethylamino, iso-Propylethylamino, Methyl-
aminomethyl, Ethylaminomethyl, Di-iso-Propylaminoethyl,
Enolether, Dimethylaminomethyl, Dimethylaminoethyl,
30 Acetyl, Propionyl, Butyryloxy, Acetyloxy, Methoxycarbonyl,
Ethoxycarbonyl, N-Ethyl-N-Methylcarbamoyl oder N-
Methylcarbamoyl. Weitere Beispiele für Heteroalkylgruppen

sind Nitril-, Isonitril-, Cyanat-, Thiocyanat-, Isocyanat-, Isothiocyanat und Alkylnitril-gruppen.

Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich auf eine gesättigte
5 oder teilweise ungesättigte (z. B. Cycloalkenyl) cyclische
Gruppe, die einen oder mehrere Ringe (bevorzugt 1 oder 2)
mit 3 bis 14 Ring-Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 3 bis 10
(insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ring-Kohlenstoffatomen
enthält. Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich weiterhin
10 auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome
durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH,
=S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind also z. B.
cyclische Ketone wie z. B. Cyclohexanon, 2-Cyclohexanon
oder Cyclopentanon. Weitere konkrete Beispiele für
15 Cycloalkylgruppen sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-,
Cyclopentyl-, Spiro[4,5]decanyl-, Norbornyl-, Cyclohexyl-,
Cyclopentenyl-, Cyclohexadienyl-, Decaliny-, Cubanyl-,
Bicyclo[4.3.0]nonyl-, Tetralin-, Cyclopentylcyclohexyl-,
Fluorcyclohexyl- oder die Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

20

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich auf eine
Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder
mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ring-Kohlenstoffatome
durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-,
25 Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff,
Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt
eine Heterocycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringe mit 3 bis 10
(insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen. Der Ausdruck
"Heterocycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei
30 denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-,
Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH
oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die

Piperidyl-, Morpholinyl-, Urotropinyl-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydrothiophenyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuryl-, Oxacyclopropyl-, Azacyclopropyl- oder 2-Pyrazolinylgruppe sowie Lactame, Lactone, cyclische
5 Imide und cyclische Anhydride.

Der Ausdruck Alkylcycloalkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyllgruppen enthalten,
10 z. B. Alkylcycloalkyl-, Alkylcycloalkenyl-, Alkenylcycloalkyl- und Alkinylcycloalkylgruppen. Bevorzugt enthält eine Alkylcycloalkylgruppe eine Cycloalkylgruppe, die einen oder zwei Ringsysteme mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ring-Kohlenstoffatomen
15 enthält und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyllgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroalkylcycloalkyl bezieht sich auf Alkylcycloalkylgruppen, wie oben definiert, in der ein
20 oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heteroalkylcycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringsysteme mit
25 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyll oder Heteroalkylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele derartiger Gruppen sind Alkylheterocycloalkyl, Alkylheterocycloalkenyl, Alkenylheterocycloalkyl, Alkinyllheterocycloalkyl,
30 Heteroalkylcycloalkyl, Heteroalkylheterocycloalkenyl, wobei

die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind.

- Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine
5 aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe mit 6 bis 14 Ring-Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 6 bis 10 (insbesondere 6) Kohlenstoffatomen enthält. Der Ausdruck Aryl (bzw. Ar) bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-,
10 Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, 2-Fluorphenyl, Anilinyll-, 3-Nitrophenyl oder 4-Hydroxy-phenyl-Gruppe.
- 15 Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Ringatome, vorzugsweise 5 bis 10 (insbesondere 5 oder 6) Ringatome enthält und ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Sauerstoff-,
20 Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefel-Ringatome (bevorzugt O, S oder N) enthält. Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind
25 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Phenylpyrrolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Isoxazolyl-, Indazolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyl-, Purinyl-, Carbazolyl-, Acridinyl-, Pyrimidyl-, 2,3'-Bifuryl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyl-
30 Gruppen.

Der Ausdruck Aralkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Cycloalkylgruppen enthalten, wie z. B. Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Arylalkynyl-, Arylcycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Alkylaryl-, cycloalkyl- und Alkylarylcycloalkenylgruppen. Konkrete Beispiele für Aralkyle sind Toluol, Xylol, Mesitylen, Styrol, Benzylchlorid, o-Fluortoluol, 1H-Inden, Tetralin, Dihydronaphthaline, Indanon, Phenylcyclopentyl, Cumol, Cyclo-hexylphenyl, Fluoren und Indan. Bevorzugt enthält eine Aralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroaralkyl bezieht sich auf eine Aralkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind, d. h. auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten. Bevorzugt enthält eine Heteroaralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, wobei

1, 2, 3 oder 4 dieser Kohlenstoffatome durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sind.

Beispiele sind Arylheteroalkyl-, Arylheterocycloalkyl-,
5 Arylheterocycloalkenyl-, Arylalkylheterocycloalkyl-, Aryl-
alkenylheterocycloalkyl-, Arylalkinylheterocyclo-alkyl-,
Arylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkyl-,
Heteroarylalkenyl-, Heteroarylalkinyl-, Heteroarylhetero-
alkyl-, Heteroarylcycloalkyl-, Heteroarylcycloalkenyl-,
10 Heteroarylheterocycloalkyl-, Heteroarylheterocycloalken-
yl-, Heteroarylalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkylhetero-
cycloalkenyl-, Heteroarylheteroalkylcycloalkyl-, Hetero-
arylheteroalkylcycloalkenyl- und Heteroarylheteroalkyl-
heterocycloalkyl-Gruppen, wobei die cyclischen Gruppen
15 gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt
sind. Konkrete Beispiele sind die Tetrahydroisochi-
noliny-, Benzoyl-, 2- oder 3-Ethylindolyl-, 4-Methyl-
pyridino-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 4-Ethoxyphenyl-,
2-, 3- oder 4-Carboxyphenylalkylgruppe.

20

Die Ausdrücke Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcyclo-
alkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Alkyl
und Heteroalkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen
ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch
25 Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S,
NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind.

Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich
auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome
30 durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH,
=S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Dieser
Ausdruck bezieht sich weiterhin auf Gruppen, die mit

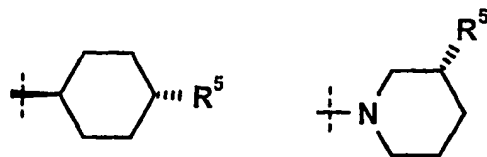
unsubstituierten C₁-C₆ Alkyl-, C₂-C₆ Alkenyl-, C₂-C₆ Alkynyl-, C₁-C₆ Heteroalkyl-, C₃-C₁₀ Cycloalkyl-, C₂-C₉ Heterocycloalkyl-, C₆-C₁₀ Aryl-, C₁-C₉ Heteroaryl-, C₇-C₁₂ Aralkyl- oder C₂-C₁₁ Heteroaralkyl-Gruppen substituiert
5 sind.

Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl
10 alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle *cis/trans*-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst. Des weiteren sind von
15 der vorliegenden Erfindung alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) umfasst.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel CH₂ oder CH(OH)
20 ist.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei eine der Gruppen X₁, X₂, X₃, X₄ und X₅ (insbesondere X₁ oder X₂) ein Stickstoffatom ist und die anderen CH-Gruppen sind
25 oder alle Gruppen X₁, X₂, X₃, X₄ und X₅ CH-Gruppen sind.

Des weiteren bevorzugt ist R³ eine der folgenden Gruppen:



Besonders bevorzugt ist R^1 ein Halogenatom, eine C_{1-6} Alkyloxygruppe (z. B. Methoxy oder Ethoxy), eine Methyl- oder eine Ethylgruppe; insbesondere eine Methoxygruppe.

- 5 Wiederum bevorzugt ist R^4 eine C_{1-6} Heteroalkylgruppe, wie oben definiert, mit ein oder zwei Sauerstoffatomen als einzige Heteroatome.

- Besonders bevorzugt ist R^4 eine Gruppe der Formel -COOH,
10 -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂COOCH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH,
-CH₂CH₂OH, -OH, -OCH₃, -CH₂OCONH₂, -CH₂CH₂COOCH₃, -COOCH₃,
-CH₃ oder -(CH₂)₃OH.

Des weiteren bevorzugt ist n gleich 0 oder 1.

15

Weiter bevorzugt ist R^5 eine Aralkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe.

- Wiederum bevorzugt ist R^5 eine Gruppe der Formel -Y-Cy,
20 wobei Y eine C_1-C_6 Alkylen-, C_2-C_6 Alkenylen- oder C_1-C_6 Heteroalkylengruppe ist, wobei gegebenenfalls ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxygruppe oder zwei Wasserstoffatome durch eine =O Gruppe ersetzt sein können und Cy eine gegebenenfalls substituierte Phenyl-,
25 Naphthyl- oder Heteroarylgruppe mit 1 oder 2 Ringen und 5 bis 10 Ringatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Arylheterocycloalkyl- oder Heteroarylheterocycloalkylgruppe mit zwei Ringen und 9 oder 10 Ringatomen ist.

- 30 Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen

Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Weitere Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Alkali- oder Erdalkalisalze wie z. B. Natrium, Kalium, Lithium, Calcium oder Magnesium Salze, Ammoniumsalze oder Salze von organischen Basen wie z. B. Methylamin, Dimethylamin, Triethylamin, Piperidin, Ethylendiamin, Lysin, Cholinhydroxid, Meglumin, Morpholin oder Arginin Salze. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen.

Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Daloxat-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe oder einer Gruppe der Formel $\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ oder $\text{COOCH}_2\text{OCOO}$ -Cyclohexyl.

10

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder
15 einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte
20 Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe,
25 überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel,
30 Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie

z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere antimikrobielle und antifungale Wirkstoffe beinhalten.

Zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Bakterieninfektionen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 10 mg bis 4000 mg pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 50 bis 3000 mg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen. Die tägliche Dosis kann als einfache Gabe oder in mehrfachen Gaben verabreicht werden. Eine typische

Einzeldosis beinhaltet etwa 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g oder 2 g des Wirkstoffs.

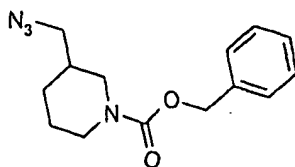
5

BEISPIELE

Beispiel 1: 2-((3RS)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino]methyl}piperidin-1-yl)-(1RS)-(6-methoxychinolin-4-yl)ethanol.

10

1.a) (3RS)-Azidomethylpiperidin-1-benzylcarbamat:



15 Zu einer Lösung von 3-Hydroxymethylpiperidin-1-benzylcarbamate (5g, 20.05mmol) in Dichlormethan (100mL) wurden bei 0°C Triethylamin (5.6mL, 40.1mmol) und anschliessend Methansulfonylchlorid (2mL, 25.7mmol) gegeben. Nachdem die Lösung 20 min gerührt hatte, wurde
20 die Reaktionsmischung auf -60°C gekühlt und eine Lösung von 4-Oxopiperidin-1-benzylcarbamate (2.33g, 10mmol) in Diethylether (10mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 30 Minuten auf Raumtemperatur aufgewärmt und Wasser (40mL) zugegeben. Die beiden Phasen wurden getrennt
25 und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel
30 (EtOAc) gereinigt. Das erstandene Öl wurde in DMF (45 mL)

gelöst und mit Natriumazid (2.6g, 40mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 80°C weitergerührt dann mit Wasser (100mL) und Essigester (200mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase
5 zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1)
10 gereinigt.

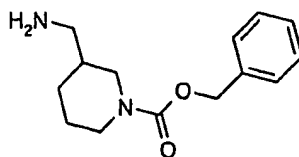
Ausbeute: 6.1 g (18.6 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz: 1.28 (m, 1H); 1.51 (m, 1H);
1.60-1.87 (m, 3H); 2.74 br s, 1H); 2.91 (m, 1H); 3.23
(br d, J= 4.5Hz, 2H); 3.98 (td, J= 4.1, 13.2Hz, 1H);
15 4.06 (br s, 1H); 5.15 (s, 2H); 7.28-7.38 (m, 5H).

3-Hydroxymethyl-piperidin-1-benzylcarbamate wurde bereits in Arch. Pharm. (Weinheim, Germany) 1990 p. 9-12 beschrieben.

20

1.b) (3RS)-Aminomethyl-piperidin-1-benzylcarbamate:



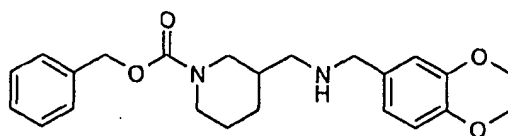
Zu einer Lösung von 3-Azidomethylpiperidin-1-benzylcarbamate (6.1g, 18.6mmol) in THF (37mL) und Wasser (5mL) wurde Triphenylphosphin (8g, 30mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 3 Stunden bei 60°C gerührt hatte, wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand in 3N HCl (200mL) and Ether (200mL) aufgenommen. Die beiden
30 Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit

je 100mL Essigester extrahiert. Festes Natriumhydroxid (16g, 640mmol) wurde sorgfältig zugegeben bis sich ein Öl abscheidet. Das Gemisch wurde mit Essigester verdünnt, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das
5 Filtrat zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 2.81 g, 11.3mmol

MS (EI) m/z 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$

1.c) (3RS)-{[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)
10 amino]-methyl}-piperidin-1-benzylcarbamat:

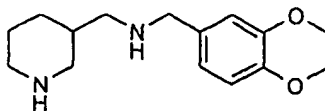


Zu einer Lösung von 3-Aminomethylpiperidin-1-benzylcarbamate (1.5g, 6mmol) in Dichloroethan (37mL) und
15 THF (4mL) wurden 1,4-Benzodioxan-6-carbaldehyd (0.984g, 6mmol) und Natriumtriaceoxyborhydrid (1.7g, 8mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde gesättigte NaHCO_3 -Lösung (20mL)
20 zugegeben. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der
25 Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann MeOH/EtOAc 1/9) gereinigt.

Ausbeute: 1.7g, 4.28mmol (Öl)

MS (EI) m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$

1.d (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-piperidin-(3RS)-yl-methylamin:

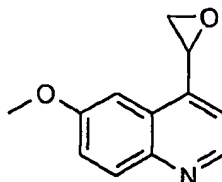


5 Zu einer Lösung 3-{[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino]methyl}piperidin-1-benzylcarbamat (0.98g, 2.47mmol) in EtOH (10mL) und EtOAc (10 mL) wurde 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (0.23g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Die Reaktions-
10 mischung wurde abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 0.64g, 2.43mmol

MS (EI) m/z 308 [M+H]⁺

15 1.e) (RS)-6-Methoxy-4-oxiranylchinolin:



Zu einer Lösung von 6-Methoxychinolin-4-carbaldehyd (0.85g, 4.54mmol) in Acetonitril (13.5mL) und Wasser (6
20 Tropfen) wurden Trimethylsulfoniumjodid (0.954g, 4.67mmol) und Kaliumhydroxid Pulver (1.8 g, 32mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde während einer Stunde auf 60°C erhitzt. Anschliessend wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und Benzol (40mL) zugegeben. Der
25 Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Wasser (100mL) und Essigester (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und

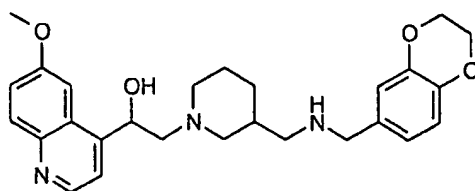
die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulen-chromatographie an
5 Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.904g, 4.5mmol

MS (EI) m/z 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 6-Methoxychinolin-4-carbaldehyd wurde nach *Eur. J. Med: Chem. Chim. Ther.* 2000 (35) p-707-714 hergestellt.

1.f) 2-((3RS)-{[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-(1RS)(6-methoxychinolin-4-yl)ethanol:
15



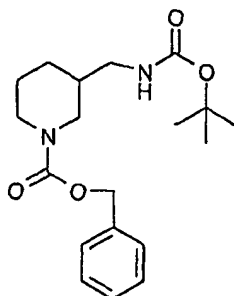
Eine Lösung von (RS)-6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (0.161g, 0.8mmol) und (2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-piperidin-(3RS)-ylmethyamin (0.210g, 0.8mmol) in Ethanol (4mL) wurde während 16 Stunden auf 80°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels
25 Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc-MeOH 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.240g. 0.51mmol (Oel)

MS (EI) m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 2: (1RS)-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-2-((3RS)-
{[(naphthalin-2-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-
ethanol

- 5 2.a) (3RS)-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-piperidin-1-benzylcarbamate

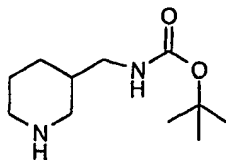


- Zu einer Lösung von 3-Aminomethylpiperidin-1-benzylcarbamate (5g, 20.1mmol) in Dichlormethan (100mL)
10 wurden Triethylamin (5.6mL) und Di-tert.-butyl-dicarbonat (4.9g, 22.4mmol) gegeben. Nachdem die Lösung 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde die Lösung zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc-Hexan 1-4)
15 gereinigt.

Ausbeute: 5.0g, 14.3mmol (Oel)

MS (EI) m/z 349 [M+H]⁺

- 2.b) (RS)-Piperidin-3-ylmethyl-tert-butylcarbamate

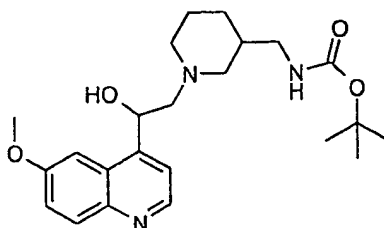


- 20 Zu einer Lösung 3-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-piperidin-1-benzylcarbamate (5 g, 14.3 mmol) in EtOH (50mL) und EtOAc (50 mL) wurde 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (1g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert.
25 Die Reaktions-mischung wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 3.0g, 14 mmol (Oel)

MS (EI) m/z 215 [M+H]⁺

- 5 2.c) {1-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-(3RS)-ylmethyl}-tert-butylcarbamat

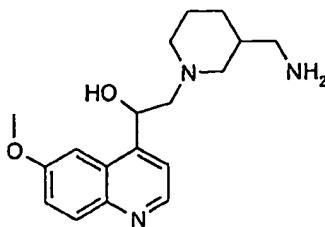


Eine Lösung von 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (2.68g, 13.3mmol) und Piperidin-3-ylmethyl-tert-butylcarbamat
 10 (2.85 g, 13.3mmol) in Ethanol (35mL) wurde während 12 Stunden auf 80°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan-MeOH 9:1) gereinigt.

15 Ausbeute: 2.49g. 6mmol (Schaum)

MS (EI) m/z 416 [M+H]⁺

- 2.d) 2-((3RS)-Aminomethyl-piperidin-1-yl)-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



20

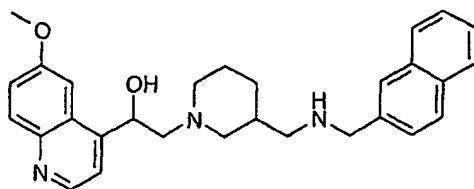
Eine Lösung von {1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-3-ylmethyl}-tert-butylcarbamat (2.49 g, 6mmol) in TFA (10 ml) wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur
 25 gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und in wässriger 2N NaOH aufgenommen. Die wässrige Phase wurde

mit Dichlormethan-MeOH (9-1) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 1.7g. 5.4mmol (Schaum)

5 MS (EI) m/z 316 [M+H]⁺

2.e) (1RS)-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-2-((3RS)-{[(naphthalin-2-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-ethanol



10

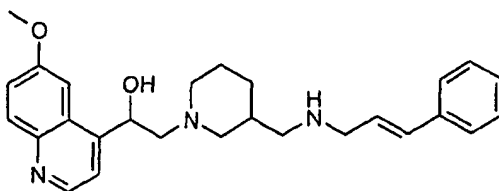
Zu einer Lösung von 2-(3-Aminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol (0.158g, 0.5mmol) in MeOH (1.5mL) and Dichlormethan (3.5mL) wurden Molekularsieb Typ 3A (1g) und 2-Naphtaldehyd (0.078g, 0.5 mmol) gegeben. Das
 15 Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und Natriumborhydrid (0.05g, 1.35mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO₃ Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan
 20 nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlor-methan/MeOH 9/1 1% NH₄OH) gereinigt.

Ausbeute: 0.158g. (0.34mmol) (Schaum)

MS (EI) m/z 456 [M+H]⁺

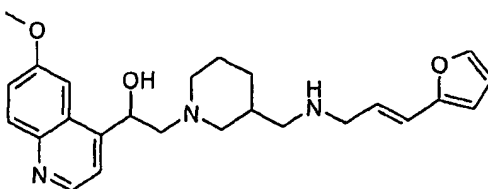
25

Beispiel 3: (1RS)-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-2-((3RS)-{[(3-phenyl-allylamino)-methyl]-piperidin-1-yl}-ethanol



In analoger Weise wurde ausgehend von Beispiel 2.e, (1RS)-
 (6-Methoxy-chinolin-4-yl)-(2RS)-{3-[(3-phenyl-allylamino)-
 5 methyl]-piperidin-1-yl}-ethanol in 74% Ausbeute
 hergestellt (MS (EI) m/z 432 [M+H]⁺).

Beispiel 4: 2-{(3RS)-[(3-Furan-2-yl-allylamino)-methyl]-
 10 piperidin-1-yl}-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol

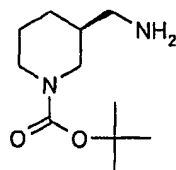


In analoger Weise wurde ausgehend von Beispiel 2.e,
 2-{3-[(3-Furan-2-yl-allylamino)-methyl]-piperidin-1-yl}-1-
 15 (6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol in 56% Ausbeute
 hergestellt (MS (EI) m/z 422 [M+H]⁺).

Beispiel 5: (3S)-6-[(1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-
4-yl)-ethyl]-piperidin-(3RS)-ylmethyl]-amino)-methyl]-4H-
 20 benzo[1,4]oxazin-3-on

5 a) (3S)-Aminomethyl-piperidin-1-tert-butylcarbamate

25



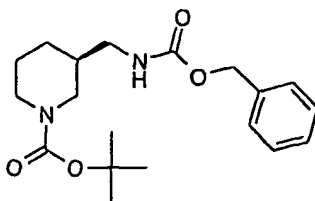
Zu einer Lösung von (3R)-Azidomethyl-piperidin-1-tert-butylcarbamate (2.16 g, 8.9 mmol) in THF (60mL) und Wasser (5mL) wurde Triphenylphosphin (3.93g, 15mmol) gegeben.
5 Nachdem die Lösung 3 Stunden bei 60°C gerührt hatte, wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand in 3N HCl (200mL) and Ether (200mL) aufgenommen. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 100mL Essigester extrahiert. Festes Natriumhydroxid
10 (6g, 150mmol) wurde sorgfältig zugegeben bis sich ein Öl abscheidet. Das Gemisch wurde mit Essigester verdünnt, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 1.90 g, 8.8mmol

15 MS (EI) m/z 215 [M+H]⁺

3R-Azidomethyl-piperidin-1-tert-butylcarbamate wurde nach *J. Med. Chem.* 1994 (37) p-3889-3901 hergestellt

20 5.b) 3S-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-piperidin-1-tert-butylcarbamate



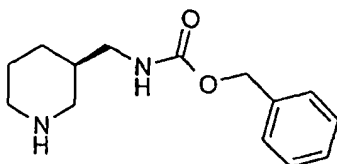
Zu einer Lösung 3S-Aminomethyl-piperidin-1-tert-butylcarbamate (1.90g, 8.8mmol) in Aceton-Wasser (1-1,
25 100mL) wurden Natriumbicarbonat (1.3g, 15.4mmol) und Chlorameisensäure-benzylester (1.3mL, 9mmol) gegeben. Das

Reaktionsgemisch wurde während 1 Stunde gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit EtOAc (100mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc-Hexan 1-2) gereinigt.

10 Ausbeute: 2.96g , 8.5mmol (Oel)

MS (EI) m/z 349 [M+H]⁺

5.c) Piperidin-(3R)-ylmethyl-benzylcarbamate



15 Eine Lösung von 3S-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-piperidin-1-tert-butylcarbamate (2.96 g, 6mmol) in TFA (10 ml) wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und in wässriger 2N NaOH aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan-MeOH (9-1) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

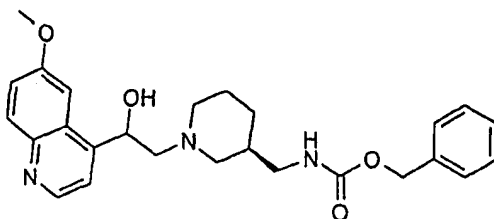
Ausbeute: 1.96g. 7.9mmol (Schaum)

MS (EI) m/z 249 [M+H]⁺

25

5.d) {1-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-(3R)-ylmethyl}-benzylcarbamate

27

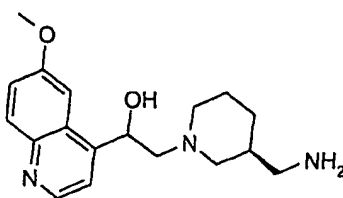


Zu einer Lösung von 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (1.127 g, 5.60mmol) und Piperidin-3-ylmethyl-benzylcarbamate (1.46 g, 5.88mmol) in DMF (17mL) wurden Kaliumcarbonat (1.12 g, 8.10mmol) und Lithiumperchlorat (0.627 g, 5.89mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde während 16 Stunden auf 60°C erhitzt dann auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan-MeOH 9:1 1% Ammoniumhydroxid) gereinigt.

Ausbeute: 2.51g. 5.58mmol (Oel)

MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺

5.e) (3S)-2-(3-Aminomethyl-piperidin-1-yl)-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol

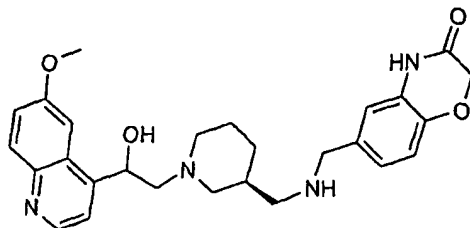


Zu einer Lösung von {1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-3-ylmethyl}-benzylcarbamate (2.51 g, 5.58mmol) in THF (35mL) und MeOH (7 mL) wurde 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (0.7g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Die Reaktions-mischung wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 1.76g. 5.58mmol (Oel)

MS (EI) m/z 316 [M+H]⁺

5.f) (3S)-6-[(1-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-3-ylmethyl)-amino]-methyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



5
Zu einer Lösung von (3S)-2-(3-Aminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol (0.171g, 0.54mmol) in MeOH (1.6mL) and Dichlormethan (3.8mL) wurden Molekularsieb Typ 3A (1.082g) und 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehyd (0.095g, 0.54 mmol)
10 gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und Natriumborhydrid (0.054g, 1.43mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt dann über Hydromatrix
15 (benetzt mit einer NaHCO₃ Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlor-methan/MeOH 9/1 1% NH₄OH) gereinigt.

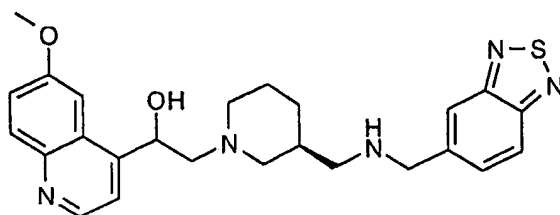
20

Ausbeute: 0.112g. (0.24mmol) (Schaum)

MS (EI) m/z 477 [M+H]⁺

3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehyd wurde
25 nach WO 02/34754 hergestellt.

Beispiel 6: (3S)-2-(3-{[(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



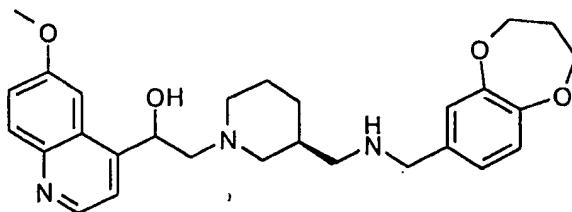
5

In analoger Weise wurde ausgehend von (3S)-2-(3-Aminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol (Beispiel 5.e), (3S)-2-(3-{[(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol in 49% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 464 [M+H]⁺).

10

Beispiel 7: 2-((3S)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxepin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol

15



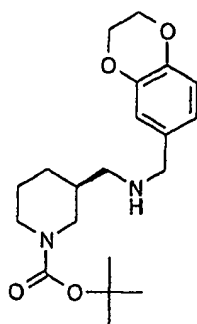
In analoger Weise wurde ausgehend von (3S)-2-(3-Aminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol (Beispiel 5.e), 2-((3S)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxepin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol in 62% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 478 [M+H]⁺).

20

3,4-Dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepine-7-carbaldehyd wurde nach *Chem. Abstr* 1958, 3816 hergestellt.

5 Beispiel 8: 2-((3S)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-(1S)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol

8.a) (3S)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-tert-butylcarbamate
10



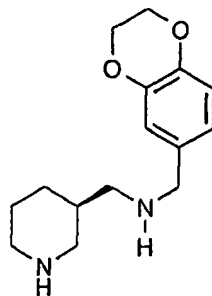
Zu einer Lösung von 3S-Aminomethyl-piperidin-1-tert-butylcarbamate (Beispiel 5.a) (0.158g, 0.5mmol) in MeOH (8mL) and Dichlormethan (27mL) wurden Molekularsieb Typ 3A
15 (9.6g) und und 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehyd (0.078g, 0.5 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und Natriumborhydrid (0.05g, 1.35mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt dann über
20 Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO₃ Lösung, 20mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 19/1) gereinigt.

25

Ausbeute: 2.2g. 6.0mmol (Schaum)

MS (EI) m/z 363.4 [M+H]⁺

8.b) (R) - (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl) -
piperidin-3-ylmethyl-amin



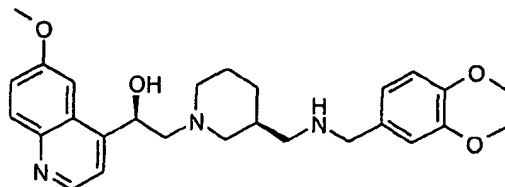
5

Eine Lösung von 3S-{{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-tert-butylcarbamat (2.2 g, 6mmol) in TFA (10 ml) wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde
10 eingeengt und in wässriger 2N NaOH aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan-MeOH (9-1) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

15 Ausbeute: 1.18 g, 4.53 mmol (Schaum)

MS (EI) m/z 263.4 [M+H]⁺

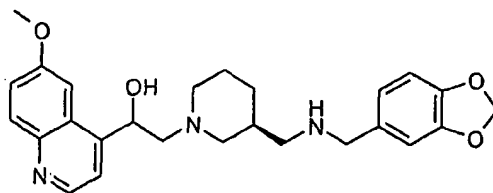
8.c) 2-((3S)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-
amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-(1S)-(6-methoxy-chinolin-4-
20 yl)-ethanol



In analoger Weise zu Beispiel 1.f wurde die
 Titelverbindung in 36% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z
 464.5 [M+H]⁺).

- 5 (R)-6-Methoxy-4-oxiranylchinolin wurde analog WO 02/50040
 hergestellt.

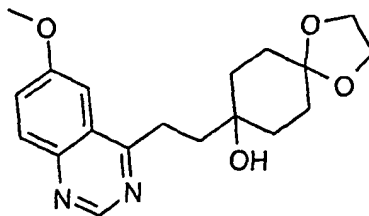
Beispiel 9: 2-((3S)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,3]dioxo-6-
 10 ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-(1RS)-(6-methoxy-
 chinolin-4-yl)-ethanol



- In analoger Weise zu Beispiel 1f wurde die Titelverbindung
 15 in 44% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺).

Beispiel 10: 4-[(Benzo[1.3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-
 (6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol.

- 20 10.a) 8-([2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-1,4-
 dioxaspiro-[4.5]decan-8-ol



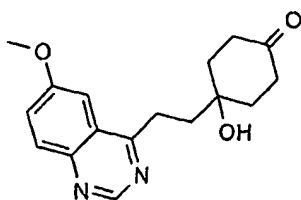
Zu einer Lösung von 8-(6-Methoxy-chinazolin-4-ylethynyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (0.96g, 2.88mmol) in EtOH (40mL) und THF (10ml) wurde Platinoxid (0.46g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde in Gegenwart von Aktivkohle (5g) gerührt und abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc:MeOH 9/1) gereinigt.

10 Ausbeute: 0.623g (1.81mmol), Schaum

MS (EI) m/z 344 [M+H]⁺

8-(6-Methoxy-chinazolin-4-ylethynyl)-1,4-dioxa-spiro-[4.5]decan-8-ol wurde nach J. Chem. Soc. Perk. Trans, 1, 15 2000, 3382 hergestellt.

10.b) 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxychinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclo-hexanon



20

Eine Lösung von 8-([2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (0.623g, 1.81mmol) in AcOH-THF-H₂O (3-2-2, 10mL) wurde während 30 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Natriumbicarbonat (100mL) und Essigester (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen

25

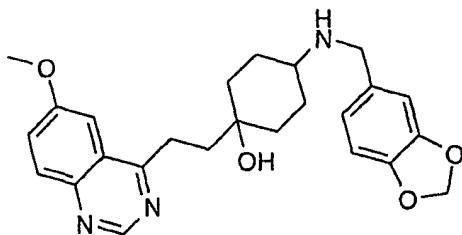
wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.425g (1.41mmol) Schaum.

MS (EI) m/z 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

10.c) 4-[(Benzo[1.3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol:



10

Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (0.06g, 0.2mmol) in Dichlormethan (1mL) wurden Piperonylamin (0.030mL, 0.24mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (0.08g, 0.377mmol) zugegeben.

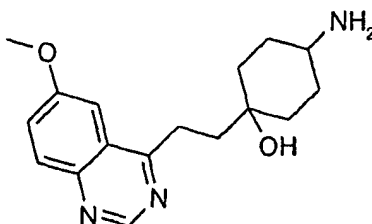
15 Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO_3 Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:MeOH 9/1
20 dann Dichlormethan:MeOH 9/1 und 2% Triethylamin) gereinigt.

Ausbeute: 0.074g (0.17mmol) *cis/trans* Gemisch

MS (EI) m/z 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 Beispiel 11: 4-[(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

11.a) 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

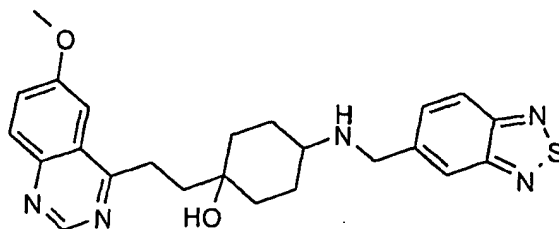


Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (1.25 g, 4.2mmol) in Methanol (50mL) wurden Ammoniumacetat (14 g, 44mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (1.2 g, 5mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Wasser (100mL) und Dichlormethan (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.85g. 2.82mmol (Oel) *cis/trans* Gemisch

MS (EI) m/z 302 [M+H]⁺

11.b) 4-[(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol



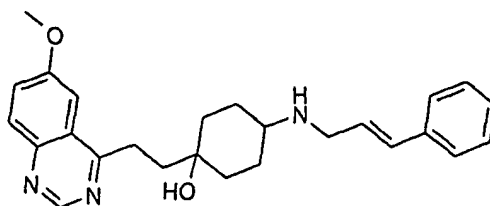
Zu einer Lösung von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (0.116 g, 0.38mmol) in Methanol (1mL) und Dichlorethan (3mL) wurden Molekularsieb Typ 3A (1g) und Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-carbaldehyd (0.066g, 0.4 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt und Natriumtriacetoxyborhydrid (0.22g, 1.04mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO₃ Lösung, 2mL) 5 filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlor-methan/MeOH 9/1 1% NH₄OH).

Ausbeute: 0.112g. 0.24mmol (Oel) *cis/trans*-Gemisch.

10 MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺

Beispiel 12: 1-[2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenyl-allylamino)-cyclohexanol



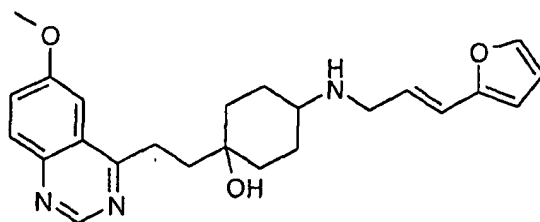
15

In analoger Weise wurde ausgehend von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (Beispiel 11.b), 1-[2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenyl-allylamino)-cyclohexanol als *cis/trans*-Gemisch in 20 54% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 418 [M+H]⁺).

Beispiel 13: 4-(3-Furan-2-yl-allylamino)-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

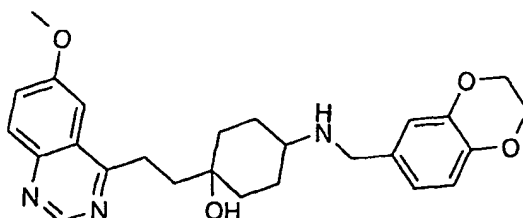
25

37



In analoger Weise wurde ausgehend von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (Beispiel 11.b),
 5 4-(3-Furan-2-yl-allylamino)-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol als *cis/trans*-Gemisch in 62% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 408 $[M+H]^+$).

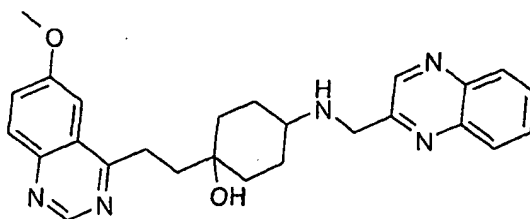
Beispiel 14: 4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-
 10 amino]-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-
cyclohexanol



In analoger Weise wurde ausgehend von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (Beispiel 11.b),
 15 4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol als *cis/trans*-Gemisch in 68% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 450 $[M+H]^+$).

20

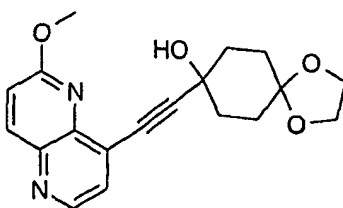
Beispiel 15: 1-[2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-4-
[(chinoxalin-2-ylmethyl)-amino]-cyclohexanol



In analoger Weise wurde ausgehend von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (Beispiel 11.b), 1-[2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-4-[(quinoxalin-2-ylmethyl)-amino]-cyclohexanol als *cis/trans*-Gemisch in 59% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 450 $[M+H]^+$).

10 Beispiel 16: *cis* und *trans*-4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

16 a) 8-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-ylethynyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol



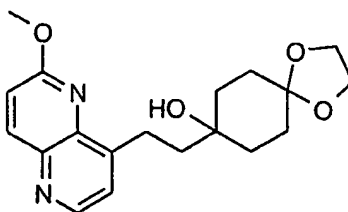
Eine entgaste Lösung von Trifluoromethanesulfonsäure 6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl ester (986 mg, 3.2 mmol) (WO 03 010138) und 8-Ethynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (638 mg, 3.5 mmol) (hergestellt nach J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1, 2000, 3382) in DMF (3 ml) wurde zu einer ebenfalls entgasten Suspension von Kupfer(I)iodid (50 mg) und $PdCl_2(PPh_3)_2$ (100 mg) in DMF (2 ml) und Triethylamin (3 ml) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde während 30

Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser und Ether verdünnt und die organische Phase mit Wasser, ges. Ammoniumchloridlösung und ges. Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde
5 mittles Chromatographie an Kieselgel (Hex/EtOAc 1:1, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.965g. 2.8 mmol (Oel).

MS (EI) m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 16.b) 8-[2-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol



Eine Lösung von 8-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-
15 ethinyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (965 mg, 2.8 mmol) in Ethanol (100 ml) wurde während 6h über PtO_2 (200 mg) bei 1 bar Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und durch frischen ersetzt und die Hyrdierung während weiteren 3h fortgesetzt. Der Katalysator wurde
20 abfiltriert und das Lösungsmittel eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

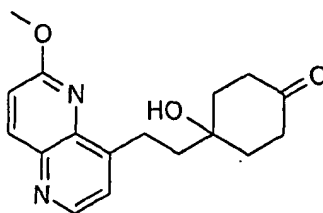
Ausbeute: 0.960g, 2.79mol (Oel).

MS (EI) m/z 334.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

16.c) 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon

40



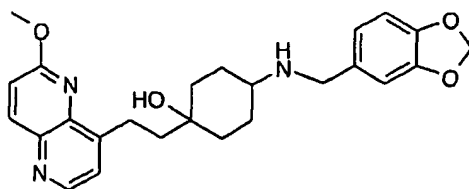
Eine Lösung von 8-[2-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (960 mg, 2.79 mmol) in THF/H₂O/AcOH (2:2:3, 22ml) wurde über Nacht bei 65 C
 5 gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.700g, 2.33mmol (Oel).

MS (EI) m/z 301 [M+H]⁺

10

16.d) *cis* und *trans*-4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol



15

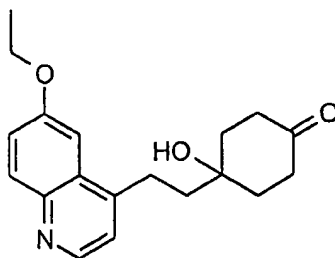
Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (100 mg, 0.3 mmol) und Piperonylamin (100ul) in THF (3 ml) wurde NaBH(OAc)₃ (100 mg) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 4h
 20 bei Raumtemperatur gerührt, mit Dichlormethan und Ammoniumhydroxid verdünnt. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH 9:1 +1% NH₄OH) gereinigt. Man erhielt *cis*-4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-
 25

ethyl]-cyclohexanol (38 mg, MS (EI) m/z 357 $[M+H]^+$) und
 trans-4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-
 methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (63
 mg, MS (EI) m/z 357 $[M+H]^+$)

5

Beispiel 17: cis und trans-4-[(Benzo[1,3]dioxo-5-
 ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-
 ethyl]-cyclohexanol

10 17.a) 4-[2-(6-Ethoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-hydroxy-
 cyclohexanon

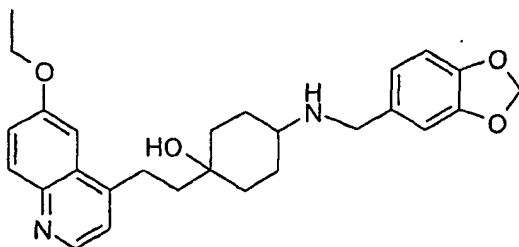


In analoger Weise zu Beispiel 16.c, 4-[2-(6-Ethoxy-
 15 chinolin-4-yl)-ethyl]-4-hydroxy-cyclohexanon wurde aus 6-
 Ethoxy-chinolin-4-ol hergestellt. MS (EI) m/z 314 $[M+H]^+$)

6-Ethoxychinolin-4-ol wurde bereits in Synth. Comm. 2002,
 32, 3185 beschrieben.

20

17.b) cis und trans-4-[(Benzo[1,3]dioxo-5-ylmethyl)-
 amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-
 cyclohexanol

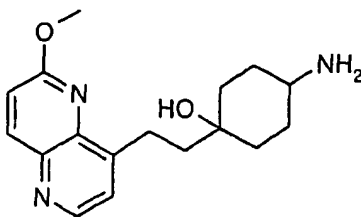


In analoger Weise zu Beispiel 16.d erhielt man *cis*-4-
 [(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-
 5 [1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (48% Ausbeute,
 MS (EI) m/z 449 $[M+H]^+$) und *trans*-4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-
 ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-
 ethyl]-cyclohexanol (29% Ausbeute, MS (EI) m/z 449
 $[M+H]^+$).

10

Beispiel 18: Synthese von *cis*- und *trans*-4-[(2,3-Dihydro-
 benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-
 [1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

15 18.a) 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-
 ethyl]-cyclohexanol



Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-[1,5]napht-
 hyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (3g, 8.5 mmol) und
 20 Ammoniumacetat (25.5g) in Methanol (65ml) wurde
 Natriumtriacetoxymborhydrid (1.89g, 8.75 mmol) zugegeben.
 Das Reaktionsgemisch wurde während 3h bei Raumtemperatur
 gerührt, 0.5g Natriumtriacetoxymborhydrid zugegeben und
 weitere 2h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit NH_4OH

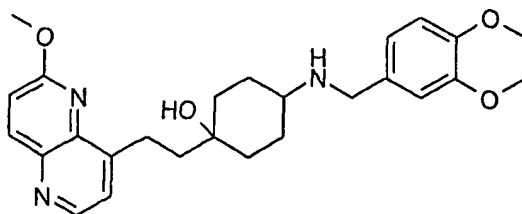
verdünnt und mit EtOAc und Dichlormethan extrahiert. Organische Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 2.6 g, (Oel), *cis/trans* Gemisch

5 MS (EI) m/z 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$

18.b) *cis-* und *trans*-4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

10

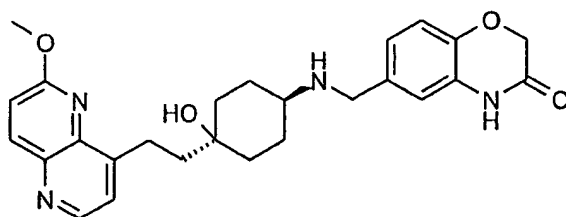


Zu einer Lösung von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (1250 mg, 4.14 mmol) und 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehyd (680 mg, 4.14 mmol) in Methanol (25 mL) und THF (25 mL) wurde Molekularsieb Typ 3A (2.5g) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und Natriumborhydrid (157 mg, 4.14 mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit NH_4OH) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH 9/1, 1% NH_4OH) gereinigt.

25 Man erhielt *cis*-4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (640 mg, 34%, MS (EI) m/z 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$) und *trans*-4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-

amino]-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-
cyclohexanol (360 mg, 19%, MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺)

Beispiel 19: cis- und trans-6-({4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-
5 [1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-
4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

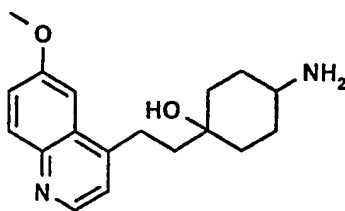


In analoger Weise zu Beispiel 18 wurde ausgehend von 4-
10 Amino-1-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-ethyl]-
cyclohexanol und 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-
carbaldehyd *cis*-6-({4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-[1,5]naphth-
hyridin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-4H-benzo-
[1,4]oxazin-3-on (330 mg, 17%, MS (EI) m/z 464 [M+H]⁺)
15 und *trans*-6-({4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-
4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-
3-on (980 mg, 44%, MS (EI) m/z 464 [M+H]⁺) erhalten.

Beispiel 20: cis- und trans 4-[(2,3-Dihydro-
20 benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-
chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol

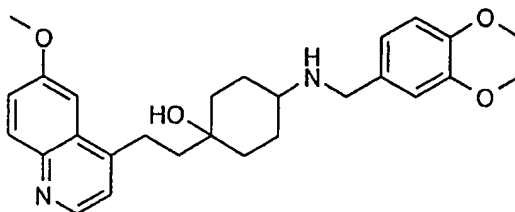
20.a) 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-
cyclohexanol

45



4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol
wurde ausgehend von Trifluoromethanesulfonsäure-6-methoxy-
5 chinolin-4-yl ester und 8-Ethenyl-1,4-dioxa-
spiro[4.5]decan-8-ol analog der Sequenz aus Beispiel 14 und
15 erhalten.

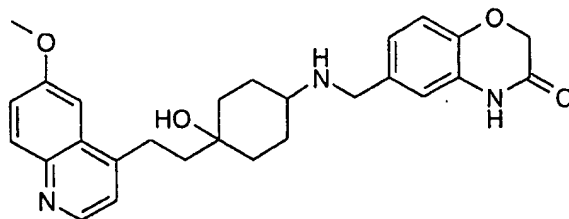
20.b) 4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-
10 1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol



In Analogie zu Beispiel 18 wurde ausgehend von 4-Amino-1-
[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol und 2,3-
15 Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehyd *cis*-4-[(2,3-Di-
hydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-
chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (50 mg, MS (EI) m/z
449.5 $[M+H]^+$) und *trans*-4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-
6-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-quinolin-4-yl)-ethyl]-
20 cyclohexanol (56 mg, MS (EI) m/z 449.5 $[M+H]^+$) erhalten.

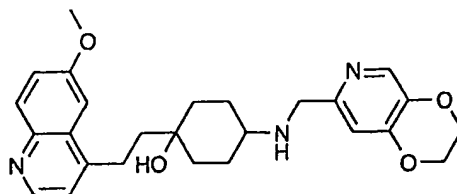
Beispiel 21: *cis*- und *trans*-6-({4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-
chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-on

46



In Analogie zu Beispiel 18 wurde ausgehend von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol und 3-
 5 Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehyd *cis*-6-({4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (32 mg, MS (EI) m/z 462.6 [M+H]⁺) und *trans*-6-({4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (40 mg, MS (EI) m/z 462.6 [M+H]⁺)
 10 erhalten.

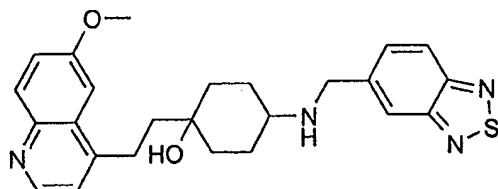
Beispiel 22: 4-[(2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol
 15



In Analogie zu Beispiel 11.b, wurde 4-[(2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol in 72% Ausbeute
 20 als *cis/trans* Gemisch erhalten (MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺).

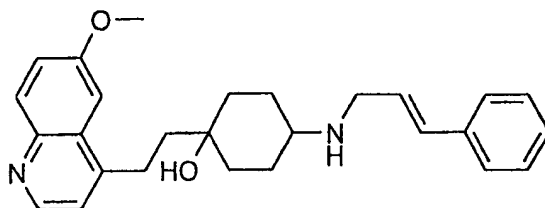
2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-carbaldehyd wurde nach WO 03/010138 hergestellt.

Beispiel 23: 4-[(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol



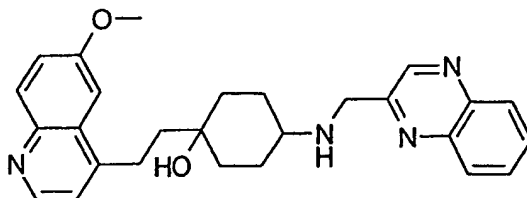
- 5 In Analogie zu Beispiel 11.b, wurde 4-[(Benzo[1,2,5]-thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol in 47% Ausbeute als *cis/trans* Gemisch erhalten (MS (EI) m/z 449 $[M+H]^+$).

10 Beispiel 24: 1-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenyl-allylamino)-cyclohexanol



- 15 In Analogie zu Beispiel 11.b, wurde 1-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenyl-allylamino)-cyclohexanol in 46% Ausbeute als *cis/trans* Gemisch erhalten (MS (EI) m/z 418 $[M+H]^+$).

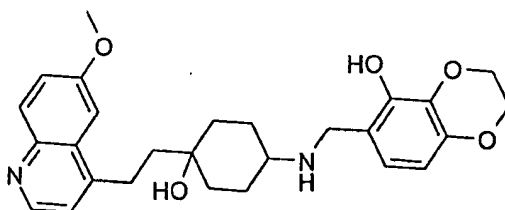
20 Beispiel 25: 1-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-[(chinoxalin-2-ylmethyl)-amino]-cyclohexanol



In Analogie zu Beispiel 11.b, wurde 1-[2-(6-Methoxy-
chinolin-4-yl)-ethyl]-4-[(chinoxalin-2-ylmethyl)-amino]-
cyclohexanol in 61% Ausbeute als *cis/trans* Gemisch
5 erhalten (MS (EI) m/z 443 $[M+H]^+$).

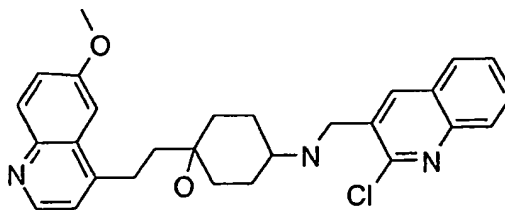
Beispiel 26: 6-({4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-
ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-2,3-dihydro-
benzo[1,4]dioxin-5-ol

10



In Analogie zu Beispiel 11.b, wurde 6-({4-Hydroxy-4-[2-(6-
methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-
15 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ol in 19% Ausbeute als
cis/trans Gemisch erhalten (MS (EI) m/z 465 $[M+H]^+$).
Der entsprechende Aldehyd wurde analog J. Heterocycl. Chem
1989, 26, 193-197 hergestellt.

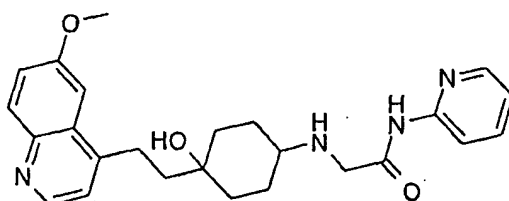
20 Beispiel 27: 4-[(2-Chloro-chinolin-3-ylmethyl)-amino]-1-
[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol



In Analogie zu Beispiel 11.b, wurde 4-[(2-Chloro-chinolin-3-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol in 56% Ausbeute als *cis/trans* Gemisch erhalten (MS (EI) m/z 477[M+H]⁺).

5

Beispiel 28: Synthese von 2-{4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-
chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-N-pyridin-2-yl-
acetamid



10

Zu einer Lösung von 4-Amino-1-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol (0.094g, 0.31 mmol) in DMF (3.5mL) wurde 2-Bromo-N-pyridin-2-yl-acetamide (0.068g, 0.31mmol) und Kaliumcarbonat (0.045g, 0.34mmol) gegeben. Das
15 Reaktionsgemisch wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 19/1 1% Ammoniumhydroxid) gereinigt.

Ausbeute: 0.11g (0.25mmol) als cis/trans-Gemisch

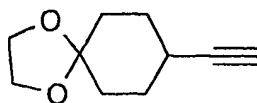
20 MS (EI) m/z 435 [M+H]⁺

2-Bromo-N-pyridin-2-yl-acetamide wurde bereits in
WO 02/24684 beschrieben.

25 Beispiel 29: Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-{4-[2-(6-methoxy-
chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexyl}-amin.

29.a) 8-Ethynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan:

50



Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (19.6g, 74.6mmol) und 1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-carbaldehyd (5g, 29.37mmol) in Dichlormethan (100mL) wurde bei -30°C eine Lösung von

5 Tetrabromkohlenstoff (12.4 g, 37.4mmol) in Dichlormethan (40mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Essigester und n-Hexan (1:3; 500ml) verdünnt, über Celite filtriert und zur

10 Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1) gereinigt. Ausbeute: 6.08g (18.6mmol). Dieses Material wurde in THF gelöst (90mL) und bei -78°C mit n-BuLi (16.5mL, 38mmol 2.3N in Hexan) tropfenweise versetzt.

15 Nachdem die Lösung 1 Stunde bei -78°C gerührt hatte, wurde eine Lösung von 10% NaHSO₄ (50mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50mL Essigester extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels

20 Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 5/1) gereinigt.

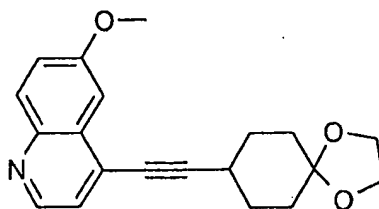
Ausbeute: 2.74g (16.5mmol)

δ H (CDCl₃, 300MHz): 1.61 (m, 2H); 1.70-1.94 (m, 6H); 2.07 (d, J=2.5Hz, 1H); 2.51 (m, 1H); 3.96 (s, 4H).

25

29.b) 4-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-ylethynyl)-6-methoxy-quinolin:

51

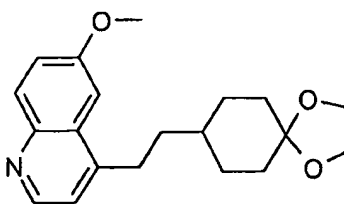


Zu einem Gemisch von $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.110 g, 0.157mmol) und
 CuI (0.055 g, 0.288mmol) wurde eine entgaste Lösung von
 Trifluormethansulfonsäure-6-methoxychinolin-4-ylester
 5 (0.95g, 3.1mmol) und 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl-
 ethinyl)-6-methoxy-chinolin (0.514g, 3.1mmol) in DMF (6mL)
 und TEA (12mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 1 Stunde bei
 Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne
 einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulen-
 10 chromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.83g (2.56mmol)

MS (EI) m/z 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$

29.c) 4-[2-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)ethyl]-6-methoxy-
 15 chinolin:

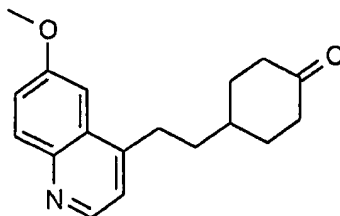


Zu einer Lösung von 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl-
 ethinyl)-6-methoxychinolin (0.83g, 2.53mmol) in EtOH
 (30mL) und Essigester (10ml) wurde Platinoxid ((0.462 g)
 20 zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert.
 Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur
 Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels
 Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc-
 Methanol 9-1) gereinigt.

25 Ausbeute: 0.77g (2.35mmol)

MS (EI) m/z 328 [M+H]⁺

29.d) 4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon:



5

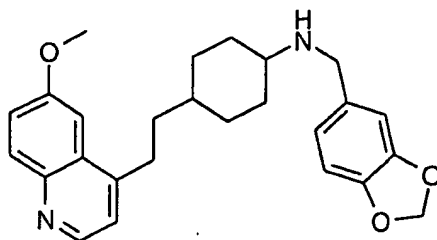
Eine Lösung von 4-[2-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-ethyl]-6-methoxy-chinolin (0.77g, 2.35mmol) in AcOH-THF-H₂O (3-2-2, 10mL) wurde während 10 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit EtOAc (100mL) verdünnt, mit NaHCO₃ (100mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.631g (2.23mmol)

MS (EI) m/z 284 [M+H]⁺

15

29.e) Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-{4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexyl}-amin:



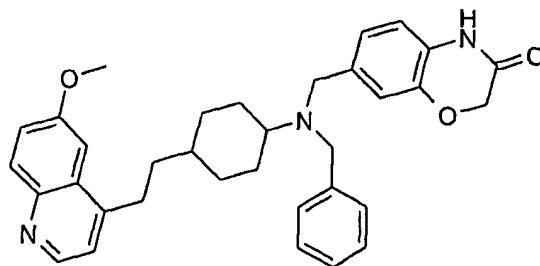
20 Zu einer Lösung von 4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (0.05g, 0.176mmol) in Dichlormethan (0.5mL) wurden Piperonylamin (0.038mL, 0.3mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (0.05g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann über

Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO_3 Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc:MeOH 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.069g (0.165mmol) als *cis/trans* Gemisch

MS (EI) m/z 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 30: 6-({4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



30.a) 7-[(Benzyl-{4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexyl}-amino)-methyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

15

Zu einer Lösung von 4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (Beispiel 26.e) (0.35 g, 1.23mmol) in Dichlorethan (8mL) wurden Benzylamin (0.135 mL, 1.24mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (0.315 g, 1.55mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden gerührt. 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbaldehyd (0.230g, 1.3mmol), THF (4mL) und Natriumtriacetoxyborhydrid (0.315 g, 1.55mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und dann über Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO_3 Lösung, 10mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels

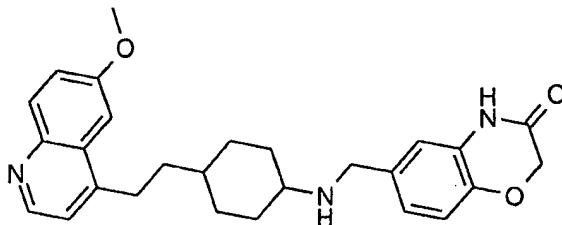
Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 19/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.540g (1.0mmol)

MS (EI) m/z 536 [M+H]⁺

5

30.b) 6-({4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexylamino}-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



10 Zu einer Lösung von 7-[(Benzyl-{4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexyl}-amino)-methyl]-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-on (0.535 g, 1mmol) in THF (15mL) und MeOH (5mL) wurde 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (0.5g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Die Reaktions-

15 mischung wurde abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 9/1 1% Ammoniumhydroxid) gereinigt.

Ausbeute: 0.251g (0.56mmol) als *cis/trans* Gemisch

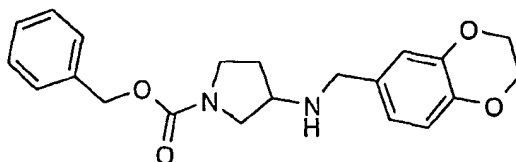
MS (EI) m/z 446 [M+H]⁺

20

Beispiel 31: 2-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino]pyrrolidin-1-yl}-1-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethanol.

25

31.a) (3RS)-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-pyrrolidin-1-benzylcarbamate



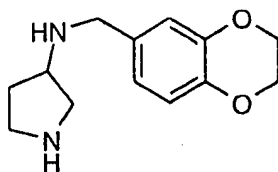
Zu einer Lösung von 3-Aminopyrrolidindihydrochlorid (3.2 g, 20.1 mmol) in Wasser (100mL) und Aceton (150 mL) wurde um 0C Natriumbicarbonat (7g) und Chlorameisensäurebenzylester (2.8 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 10 Stunden gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit EtOAc (100mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst (30 ml) und 1,4-Benzodioxan-6-carbaldehyd (1.6 g) und nach 20 Minuten Natriumtriacetoxyborhydrid (4g) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann mit Natriumbicarbonat (80 ml) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc:MeOH 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 3.75g (10.1mmol)

¹H (CDCl₃, 300MHz): 1.57 (br s, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.07 (m, 1H); 3.21 (m, 1H); 3.37 (m, 2H); 3.61 (m, 2H), 3.70 (s, 2H); 4.25 (s, 4H); 5.14 (s, 2H); 6.76-6.84 (m, 3H); 7.30-7.38 (m, 5H).

56

31.b) (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)pyrrolidin-(3RS)-yl-amin:

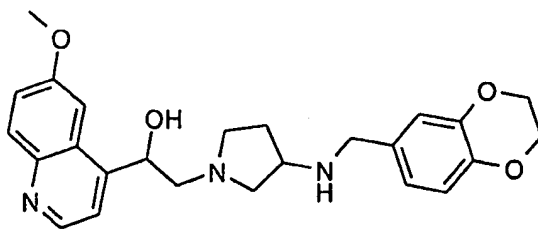


5 Zu einer Lösung 3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino]pyrrolidin-1-benzylcarbamate (3.75g, 10.1 mmol) in EtOH (20mL) und EtOAc (20 mL) wurde 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (1g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Die Reaktions-mischung wurde abfiltriert
10 und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 2.15g (9.2mmol)

MS (EI) m/z 235 [M+H]⁺

15 31.c) 2-{(3RS)-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol:



20

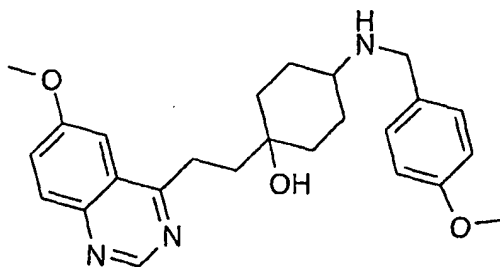
Eine Lösung von 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (0.201g, 1mmol) und (2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ylamin (0.234g, 1mmol) in Ethanol (2mL) wurde während 16 Stunden auf 80°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch
25 wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne

einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc-MeOH 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.208g (0.477mmol)

5 MS (EI) m/z 436.5 [M+H]⁺

Beispiel 32: 4-(4-Methoxy-benzylamino)-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]cyclohexanol.



10

Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxychinazolin-4-yl)ethyl]cyclohexanon (0.06g, 0.2mmol) in Dichlormethan (1mL) wurde 4-Methoxybenzylamin (0.026mL, 0.24mmol) und dann Natriumtriacetoxyborhydrid (0.08g, 0.377 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO₃ Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 9/1 dann Dichlormethan/MeOH 9/1 und 2% Triethylamin) gereinigt.

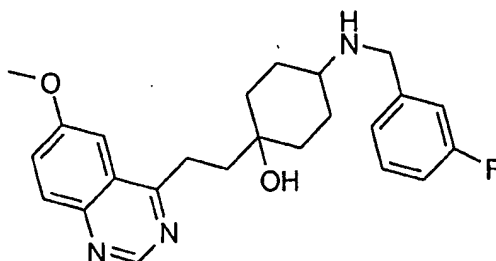
20

Ausbeute: 0.052g (0.124mmol) als cis/trans Gemisch

MS (EI) m/z 422 [M+H]⁺

25 Beispiel 33: 4-(3-Fluorbenzylamino)-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]cyclohexanol.

58



Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 10 ausgehend von 3-Fluorbenzylamin (0.026mL, 0.24mmol) hergestellt.

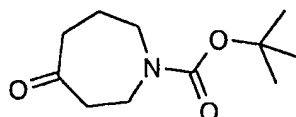
Ausbeute: (0.052g, 0.124mmol) als *cis/trans* Gemisch

5 MS (EI) m/z 410 $[M+H]^+$

Beispiel 34: 2-{4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl-ethyl)-amino]-azepan-1-yl}-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol.

10

34.a) 4-Oxoazepan-1-*tert*-butylcarbamate:



Ein Gemisch aus 5-Oxoazepan-1,4-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-4-ethylester (5.7 g, 20 mmol; hergestellt wie in Synthetic Communications 1992, 22, 1249 beschrieben) wurde in einem Gemisch von 3N NaOH (50 ml) und THF (25 ml) während 3h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mit verdünnter HCl neutralisiert. Das Gemisch wurde mit Essigester extrahiert und die organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und eingengt.

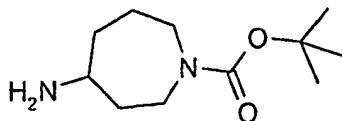
20

Ausbeute: 4.2 g (100%)

1H -NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 1.46 (s, 9H); 1.80 (br, 2H); 2.60-2.7 (m, 4H); 3.4-3.6 (m, 4H).

25

34.b) (4*RS*)-Aminoazepan-1-*tert*-butylcarbamate:

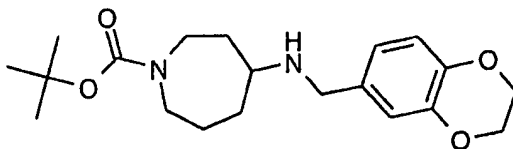


Eine Lösung von 4-Oxoazepan-1-tert-butylcarbamate (1g, 4.68 mmol) in Methanol (50 ml) wurde mit Ammoniumacetat (3.5 g) und Natriumcyanoborhydrid (295 mg, 1eq) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand in gesättigter Kaliumcarbonat Lösung und Essigester gelöst. Die wässrige Phase wurde mit Essigester (2x50ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 1g (100%) Produkt, das ohne Reinigung weiterverwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 1.46 (s, 9H); 1.5-1.75 (m, 2H); 1.8-2.05 (m, 4H); 2.4 (br, 2H); 2.95-3.05 (m, 1H); 3.1-3.6 (m, 4H).

MS (EI) m/z 215.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

34.c) (4RS) - [(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-azepan-1-tert-butylcarbamate:



Eine Lösung von 4-Aminoazepan-1-tert-butylcarbamate (428 mg, 2 mmol) und 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-carbaldehyd (330 μl , 2mmol) in Dichlorethan (10 ml) wurde mit Essigsäure (500 μl) und Natriumcyanoborhydrid (126 mg) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen

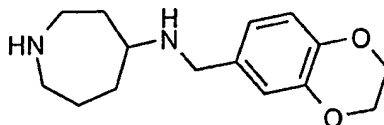
wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 370 mg (51%)

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 1.46 (s, 9H); 1.5-1.75 (m, 2H); 1.8-2.05 (m, 4H); 2.65 (m, 1H); 3.1-3.6 (m, 4H); 3.70 (s, 2H); 4.26 (s, 4H); 6.8-6.9 (m, 3H).

MS (EI) m/z 363.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 34.d) Azepan-(4RS)-yl-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amin:



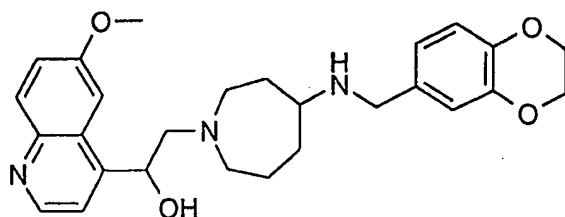
4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amino]-azepan-
15 1-tert-butylcarbamate (370 mg, 1 mmol) wurde in einem Gemisch aus 10 ml Wasser und 2 ml konz. HCl gelöst und 24h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit festem Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Essigester extrahiert. Chromatographie an Kieselgel
20 (Dichlormethan/MeOH 9:1) ergab 220 mg reines Produkt (85%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 1.8-2.0 (m, 1H); 2.0-2.3 (m, 4H); 2.3-2.6 (m, 2H); 3.2-3.4 (m, 4H); 3.6-6.7 (m, 1H); 3.95 (dd, 2H); 4.2-4.3 (m, 5H); 6.8-7.1 (m, 3H).

25 MS (EI) m/z 263.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

34.e) 2-{(4RS)-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-azepan-1-yl}-(1RS)-(6-methoxychinolin-4-yl)ethanol:

61



Ein Gemisch aus Azepan-4-yl-(2,3-dihydro-benzo[1,4]-
 dioxin-6-ylmethyl)amin (60 mg), 6-Methoxy-4-oxiranyl-
 chinolin (50 mg), Lithiumperchlorat (25mg) und Kalium-
 5 carbonat (35 mg) wurde in DMF (1 ml) über Nacht auf 80°C
 erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mittels
 Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 9:1 (+2%
 NEt₃) gereinigt.

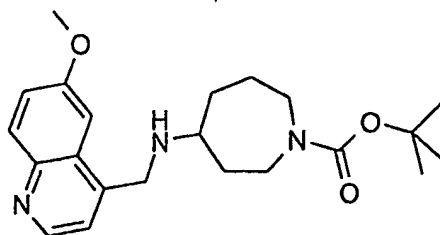
¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.5-2.0 (m, 7H); 2.45 (dd,
 10 1H); 2.55-3.05 (m, 8H); 3.5-3.8 (m, 2H); 3.85 (s,
 3H); 4.15 (s, 4H); 5.25-5.35 (m, 1H); 6.6-6.8 (m,
 2H); 7.11 (dd, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H);
 7.97 (d, 1H); 8.7 (d, 1H).

MS (EI) m/z 464.6 [M+H]⁺

15

Beispiel 35: [1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-
 methyl)azepan-4-yl] (6-methoxychinolin-4-ylmethyl) amin:

35.a) (4RS) - [(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl) -amino] -azepan-
 20 1-tert-butylcarbamate:



Eine Lösung von 4-Aminoazepan-1-tert-butylcarbamate (568
 mg, 2.65 mmol) und 6-Methoxychinolin-4-carbaldehyd (497 mg

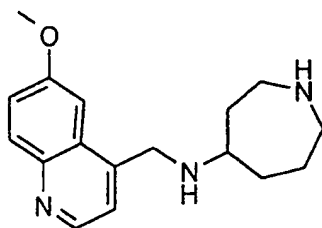
(2.7 mmol) in Dichlorethan (10 ml) und Essigsäure (1 ml) wurde mit Natriumcyanoborhydrid (170 mg, 2.7 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, auf gesättigte Natriumcarbonatlösung gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 515 mg (51%)

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.47 (s, 9H); 1.5-2.0 (m, 8H); 2.8-2.9 (m, 1H); 3.2-3.65 (m, 5H); 3.97 (s, 3H); 4.22 (s, 2H); 5.25-5.35 (m, 1H); 6.6-6.8 (m, 2H); 7.11 (dd, 1H); 7.35-7.45 (m, 3H); 8.02 (d, *J*=9.2Hz, 1H); 8.73 (d, *J*=1.4Hz, 1H).

MS (EI) *m/z* 386.5 [M+H]⁺

35.b) Azepan-(4RS)-yl-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin:



Eine Lösung von 4-[(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)amino]-azepan-1-tert-butylcarbammat (700 mg, 1.8 mmol) in Dichlormethan (1 ml) wurde bei Raumtemperatur mit TFA (1 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 3h bei Raumtemperatur gerührt, eingeeengt und in wässriger NaOH aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde mittels

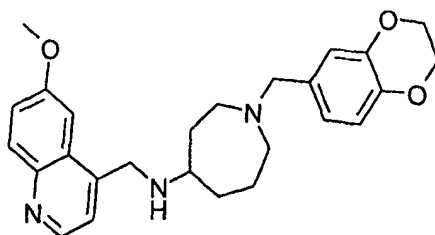
Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1 (1% NH₄OH)) gereinigt.

Ausbeute: 477 mg (92%)

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.7-2.3 (m, 6H); 3.0-3.3 (m, 4H); 3.35-3.45 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.2 (s, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.35-7.45 (m, 2H); 8.02 (d, J=9.2Hz 1H); 8.73 (d, J=1.4Hz, 1H).

MS (EI) m/z 286.3 [M+H]⁺

35.c) [1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-azepan-(4RS)-yl]-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin:



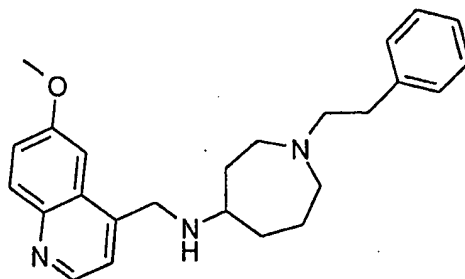
Eine Lösung von Azepan-4-yl-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin (90 mg, 0.32 mmol) und 2,3-Dihydro-benzo[1,4]-dioxin-6-carbaldehyd (51.8 mg, 0.32 mmol) in Dichlor-ethan/THF (1:1, 0.7 ml) wurde mit Natrium-triacetoxyborhydrid (100 mg, 0.47 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, eingeengt und über Kieselgel (Essigester, Methanol) chromatographiert.

Ausbeute: 56 mg (41%)

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.40-2.05 (m, 6H); 2.35-2.80 (m, 3H); 2.8-2.9 (m, 1H); 3.41 (2, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.15 (s, 2H); 4.20 (s, 4H); 6.70-6.80 (m, 3H); 7.37 (dd, J=2.76, J=9.1, 1H); 7.45 (d, J=2.76, 1H); 7.51 (d, J=4.4, 1H); 7.92 (d, J=9.12, 1H); 8.65 (d, J=4.4, 1H).

MS (EI) m/z 434.7 [M+H]⁺

Beispiel 36: (6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)-(1-phenethyl-azepan-(4RS)-yl)-amin:

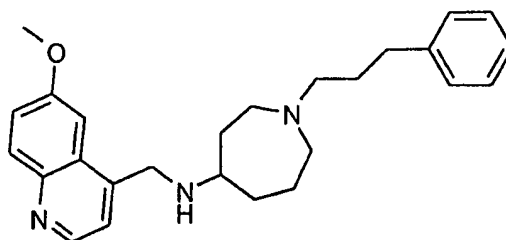


5

In analoger Weise zu Beispiel 35.c wurden auch:
(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)-(1-phenethylazepan-(4RS)-yl)-amin (25% Ausbeute, MS (EI) m/z 390.5 [M+H]⁺),

10

Beispiel 37: (6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)-[1-(3-phenylpropyl)-azepan-4-yl]amin

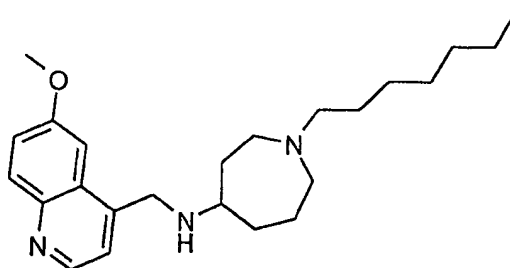


15 In analoger Weise zu Beispiel 35.c wurden auch: (6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)-[1-(3-phenylpropyl)-azepan-4-yl]amin (25% Ausbeute, MS (EI) m/z 404.9 [M+H]⁺)

Beispiel 38: (1-Heptylazepan-(4RS)-yl)-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin:

20

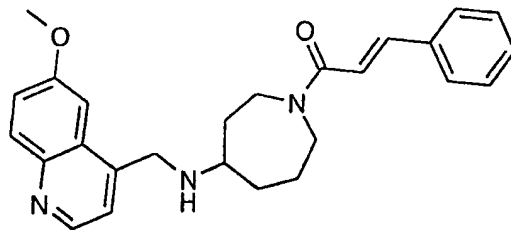
65



In analoger Weise zu Beispiel 35.c wurden auch: (1-Heptyl-azepan-(4RS)-yl)-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin (43% Ausbeute, MS (EI) m/z 384.4 [M+H]⁺) hergestellt.

5

Beispiel 39: 1-[(4RS)-[(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)-amino]-azepan-1-yl]-3-phenylpropenon.



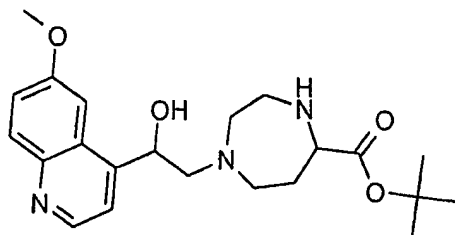
- 10 Eine Lösung von Azepan-4-yl-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin (90 mg, 0.32 mmol) in THF/DCE wurde mit Zimtsäurechlorid (52.5 mg, 1eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3h bei Raumtemperatur gerührt, eingengt und mittels Chromatographie an Kieselgel
15 (DCM/MeOH 9:1 (+1% NH₄OH)) gereinigt.

Ausbeute: 37 mg (38%)

MS (EI) m/z 416.6 [M+H]⁺

- Beispiel 40: 1-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-4-phenethyl-[1,4]diazepan-(5RS)-carbonsäure-tert-butylester
20

40.a) 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]-[1,4]-
diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester

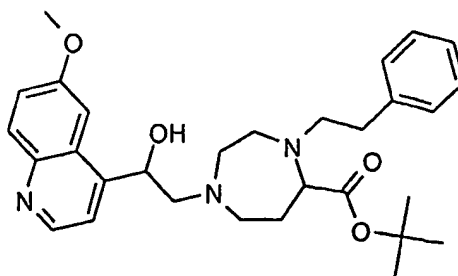


5 Ein Gemisch aus 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (400 mg, 2
mmol), [1,4]-Diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester (400
mg, 2 mmol, hergestellt wie in J. Chem. Research (S),
1991, 306, 2876 beschrieben), Lithiumperchlorat (211 mg, 2
mmol) und Kaliumcarbonat (275 mg, 2 mmol) in DMF (5 ml)
10 wurde während 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Das
Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und Essigester verdünnt,
die wässrige Phase mit Essigester extrahiert und die
vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet
und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie
15 an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 330 mg (41%)

MS (EI) m/z 402.5 [M+H]⁺

40.b) 1-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]-4-
20 phen-ethyl-[1,4]diazepan-(5RS)-carbonsäure-tert-
butylester:



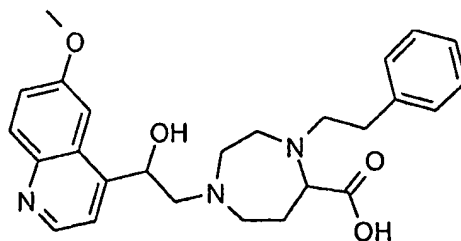
Zu einer Lösung von 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester (100 mg, 0.25 mmol) und Phenylacetaldehyd (29.2 μ l, 1eq) in THF (700 μ l) wurde Natriumtriacetoxymborhydrid (79 mg (1.5 eq) zugegeben. Nach 2h wurde ein weiteres Equivalent Phenylacetaldehyd zugegeben und das Reaktionsgemisch auf 40°C erwärmt. Nach weiteren 2h wurde das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeeengt und mittels Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Essigester, Methanol)

10 Ausbeute: 67 mg (54%)

MS (EI) m/z 506 [M+H]⁺

40.c) 1-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-4-phen-ethyl-[1,4]-diazepan-(5RS)-carbonsäure:

15



1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-phen-ethyl-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester (55 mg) wurden in 4M HCl in Dioxan suspendiert und 3.5h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 3.9 mg

MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺

25 In analoger Weise wurden auch:

40.d) 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester und

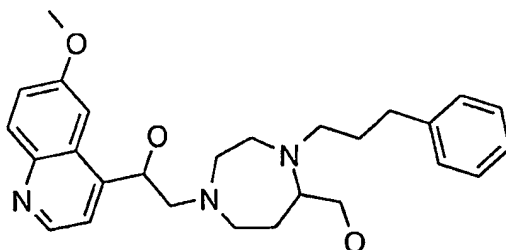
40.e) 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]diazepan-5-carbonsäure ausgehend von Dihydrozimtaldehyd synthetisiert.

Ebenso wurden ausgehend von Heptanal

5 40.f) 4-Heptyl-1-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester und

40.g) 4-Heptyl-1-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure hergestellt.

10 Beispiel 41: 2-[(RS)5-Hydroxymethyl-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-(1RS)-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethanol.



Eine Lösung von 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]-diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester (80mg) in THF wurde mit Lithiumaluminiumhydrid (28 mg) versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einigen Tropfen gesättigter Rochellesalzlösung versetzt, 15 Minuten gerührt und der Niederschlag abfiltriert.

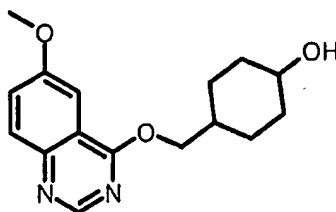
Ausbeute: 39 mg (57%)

MS (EI) m/z 450 [M+H]⁺

In analoger Weise wurde ausgehend von 4-Heptyl-1-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester, 2-(4-Heptyl-5-hydroxy-methyl-[1,4]-diazepan-1-yl)-1-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethanol in 33% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 430 [M+H]⁺).

Beispiel 42: (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-[4-(6-methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]-amin

5 42.a) 4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexanol



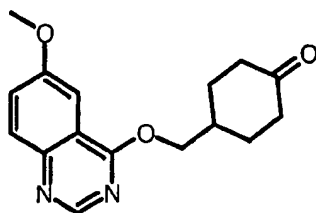
Zu einer Lösung von 4-Hydroxymethyl-cyclohexanol (3g, 12 mmol, synthetisiert analog J.Org.Chem. 1994 59 p. 2748-2761) in DMF (30mL) wurde bei 0°C Natriumhydrid (79 mg (1.5
10 eq) gegeben. Nach 20 Minuten, wurde eine Lösung von 4-Chloro-6-methoxy-chinazolin (1.94 g, 10mmol) in DMF (10mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf 40°C erwärmt. Nach weiteren 2h wurde das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser (100mL) und
15 Essigester (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel
20 (EtOAc-Hexan 1-2) gereinigt.

Ausbeute: 2.01g, 7 mmol (54%)

MS (EI) m/z 289 [M+H]⁺

42.b) 4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexanon

70

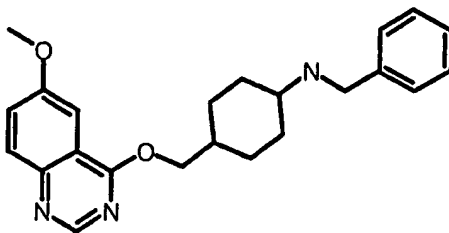


Zu einer Lösung von 4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxy-methyl)-cyclohexanol (2.88 g, 10mmol) in DMSO (30mL) wurden bei 0°C Triethylamin (10mL, 71 mmol) und dann
5 portionenweise Pyr.SO₃ (5.8 g, 36mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und dann auf Raumtemperatur kommen gelassen. Nach 2h wurde Wasser (300mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Ether (3 x 150mL) extrahiert. Die vereinten
10 organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc-Hex 1-2) gereinigt.

Ausbeute: 2.6g, 9.1 mmol

15 MS (EI) m/z 287.1 [M+H]⁺

42.c) Benzyl-[4-(6-methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]-amin



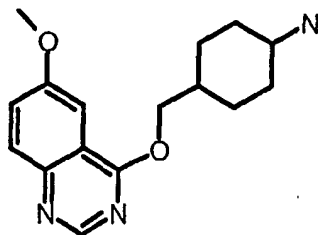
20 Eine Lösung von 4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexanon (2.87g, 10 mmol) in Methanol (50 ml) wurde mit Benzylamin (1.08mL, 10 mmol) und Natriumcyanoborhydrid (2.2 g, 11 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde

eingengt und der Rückstand in gesättigter Kaliumcarbonat Lösung und Essigester gelöst. Die wässrige Phase wurde mit Essigester (2x50ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der
 5 Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc-dann EtOAc-MeOH 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 2.87g, 10 mmol als *cis/trans* Gemisch

MS (EI) m/z 287.1 [M+H]⁺

10 42.d) 4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexylamin

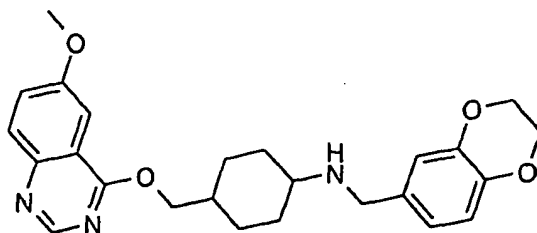


Zu einer Lösung von Benzyl-[4-(6-methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]-amin (2g, 5.3 mmol) in MeOH
 15 (30mL) wurde 20% Pd(OH)₂ auf Kohle (1g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert bei 65°C. Die Reaktionsmischung wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 1.44g , 5 mmol als *cis/trans* Gemisch

20 MS (EI) m/z 288 [M+H]⁺

42.e) Titelverbindung

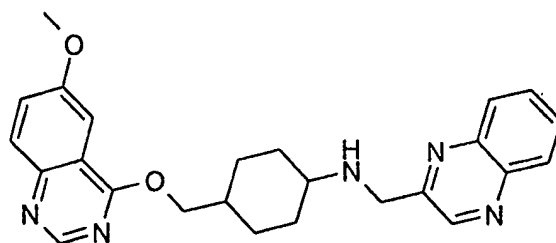


Zu einer Lösung von 4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxy-methyl)-cyclohexylamin (0.07g, 0.25mmol) in Dichlorethan (1mL) wurde 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehyd (0.045g, 0.27mmol) und danach Natriumtriacetoxyborhydrid (0.08g, 0.377 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit NaHCO₃ Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 9/1 dann Dichlormethan/MeOH 6/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.02g (0.046mmol) als *cis/trans*-Gemisch

MS (EI) m/z 436 [M+H]⁺

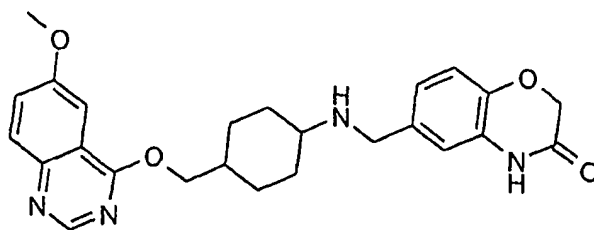
15 Beispiel 43: [4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]-chinoxalin-2-ylmethyl-amin



In Analogie zu Beispiel 42.e wurde [4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]-chinoxalin-2-yl-methylamin in 31% Ausbeute hergestellt als *cis/trans*-Gemisch (MS (EI) m/z 430 [M+H]⁺).

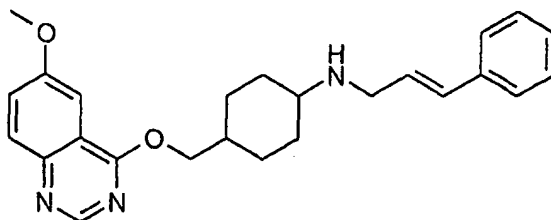
Beispiel 44: 6-{[4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexylamino]-methyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

73



In Analogie zu Beispiel 42.e wurde 6-{[4-(6-Methoxy-
chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexylamino]-methyl}-4H-
5 benzo[1,4]oxazin-3-on in 38% Ausbeute hergestellt als
cis/trans-Gemisch (MS (EI) m/z 448 $[M+H]^+$).

Beispiel 45: [4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-
cyclohexyl]-(3-phenyl-allyl)-amin

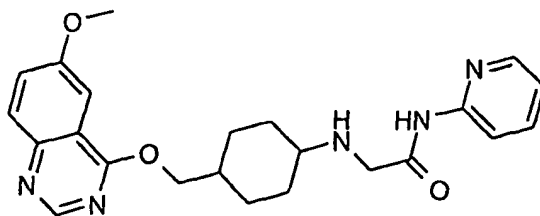


10

In Analogie zu Beispiel 42.e wurde [4-(6-Methoxy-
chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]-(3-phenyl-allyl)-
amin in 25% Ausbeute als *cis/trans* Gemisch hergestellt (MS
(EI) m/z 405 $[M+H]^+$).

15

Beispiel 46: 2-[4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-
cyclohexylamino]-N-pyridin-2-yl-acetamid

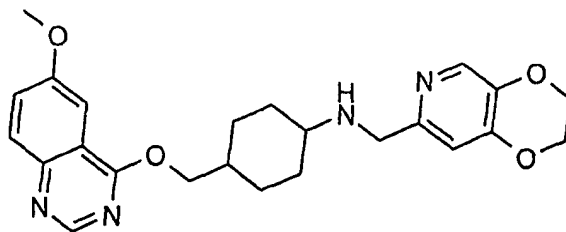


Zu einer Lösung von 4-(6-Methoxy-chinazolin-4-yloxy-methyl)-cyclohexylamin (0.1g, 0.35 mmol) in DMF (3.5mL) wurde 2-Bromo-N-pyridin-2-yl-acetamid (0.075g, 0.35mmol) und Kaliumcarbonat (0.054g, 0.39mmol) gegeben. Das
 5 Reaktionsgemisch wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 19/1 1% NH₄OH) gereinigt.

Ausbeute: 0.086g (0.2mmol) als *cis/trans*-Gemisch

10 MS (EI) m/z 422 [M+H]⁺

Beispiel 47: (2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl) - [4-(6-methoxy-chinazolin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]-amin

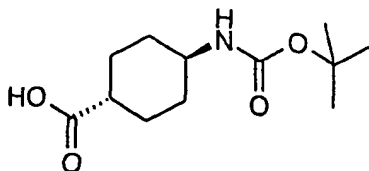


15

In analoger Weise wurde ausgehend von Beispiel 42.e in 55% Ausbeute als *cis/trans* Gemisch hergestellt (MS (EI) m/z 437 [M+H]⁺).

20 Beispiel 48: (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl) - [4-(6-methoxy-chinolin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]-amin

48.a) *trans*-4-tert-Butoxycarbonylamino-cyclohexancarbonsäure



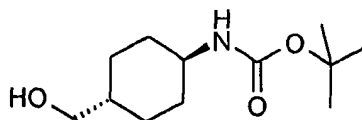
25

Zu einer Lösung von *trans*-4-aminocyclohexancarbonsäure (Synth. Commun. 2002, 32, 1985) (7.16 g, 50 mmol) in Dioxan (50 ml) und Wasser (50ml) wurde di-*tert*.-butyl-dicarbonat (12 g, 55 mmol) in Dioxan (50ml) gelöst
5 zugetropft. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde 1M NaOH (50 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Dioxan wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der wässrige Rückstand mit 1N HCl auf pH 3 gestellt und mit Essigester
10 extrahiert. Organisch Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 13.2 g

MS (EI) m/z 242.4 [M-H]⁻.

15 48.b) *trans*-(4-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-*tert*-butyl-carbamat

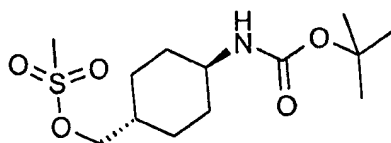


Zu einer Lösung von *trans*-4-*tert*-Butoxycarbonylamino-cyclohexancarbonsäure (2.43 g, 10 mmol) in THF (100 ml)
20 bei 0°C wurde eine Lösung von Boran Dimethylsulfidkomplex (2.85 ml, 30 mmol) in THF (50 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei 0°C und 3h bei Raumtemperatur gerührt, vorsichtig mit Methanol versetzt und eingengt. Das Rohprodukt wurde mehrmals mit Methanol
25 versetzt und wieder eingengt und zum Schluss am Hochvakuum getrocknet. Ohne weitere Reinigung verwendet.

Ausbeute: 2.4 g (quant)

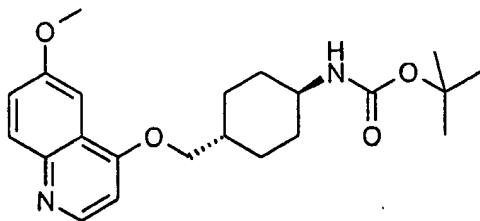
48.c) *trans*-Methanesulfonsäure 4-*tert*-butoxycarbonylamino-
30 cyclohexylmethyl ester

76



Zu einer Lösung von *trans*-(4-Hydroxymethylcyclohexyl)-
tert-butylcarbamate (459 mg, 3 mmol) in Dichlormethan (25
ml) bei 0°C wurde Triethylamin (417 uL, 2.2 mmol)
5 zugegeben und Mesthansulfonylchlorid (171 uL, 2.2 mmol)
zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde während 5h bei 0°C
und während 1h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser
aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die
organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und
10 eingeeignet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung
umgesetzt.

48.d) [4-(6-Methoxy-chinolin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]-
tert-butylcarbamate



15

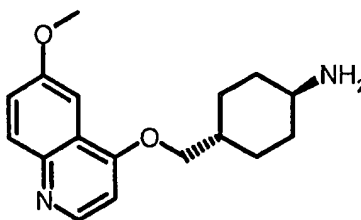
Zu einer Suspension von 6-Methoxy-4-hydroxychinolin (350
mg, 2 mmol) in DMF (4 ml) wurde NaH Dispersion (55% in
Mineralöl, 88 mg, 2 mmol) zugegeben und bei Raumtemperatur
gerührt bis eine Lösung entstand. *trans*-Methansulfonsäure-
20 4-tert-butoxycarbonylamino-cyclohexylmethylester (635 mg, 2
mmol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht
bei 80°C gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser versetzt
und mit Essigester extrahiert. Organische Extrakte mit
Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeignet.
25 Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel
(DCM/MeOH 9:1) gereinigt.

77

Ausbeute: 438 mg, 56.6% (Oel)

(MS (EI) m/z 387 [M+H]⁺).

48.e) *trans*-4-(6-Methoxy-chinolin-4-yloxymethyl)-cyclo-
5 hexylamin

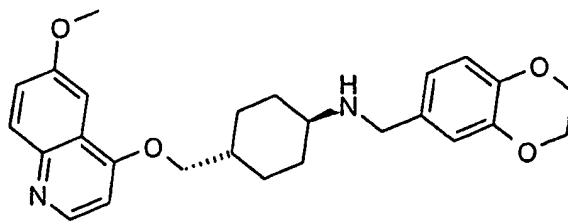


Eine Lösung von [4-(6-Methoxy-chinolin-4-yloxymethyl)-
cyclohexyl]-*tert*-butylcarbamate (438 mg, 1.13 mmol) und TFA
(1.5 ml) in Dichlormethan (4 ml) wurde während 2h bei
10 Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf
Eis/Ammoniumhydroxid gegossen und mit Dichlormethan
extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über Na₂SO₄
getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 313 mg, 97%

15 (MS (EI) m/z 287 [M+H]⁺).

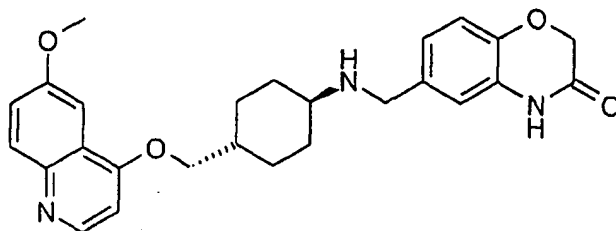
48.f) Titelverbindung



20

In Analogie zu Beispiel 42.e wurde *trans*-2,3-Dihydro-
benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-[4-(6-methoxy-chinolin-4-
yloxymethyl)-cyclohexyl]-amin in 73% Ausbeute hergestellt
(MS (EI) m/z 435 [M+H]⁺).

Beispiel 49: 6-{[4-(6-Methoxy-chinolin-4-yloxymethyl)-cyclohexylamino]-methyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



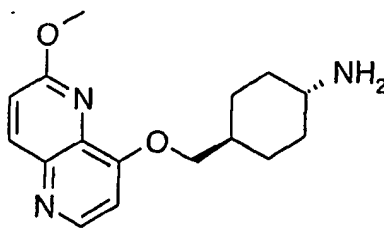
5

In Analogie zu Beispiel 42.e wurde *trans*-6-{[4-(6-Methoxy-chinolin-4-yloxymethyl)-cyclohexylamino]-methyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 81% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 448 $[M+H]^+$).

10

Beispiel 50: (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-[4-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]amin

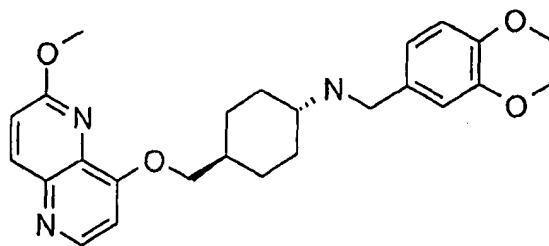
15 50.a) 4-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yloxymethyl)-cyclohexylamin



4-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yloxymethyl)cyclohexylamin wurde analog Beispiel 48 ausgehend von 6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-ol hergestellt.

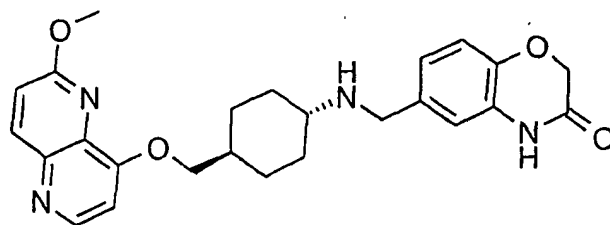
20

50.b) Titelverbindung



In Analogie zu Beispiel 42.e wurde (2,3-Dihydro-benzo-[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-[4-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yloxymethyl)-cyclohexyl]-amin in 55% Ausbeute hergestellt
 5 (MS (EI) m/z 456.6 [M+H]⁺).

Beispiel 51: 6-{[4-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yloxy-methyl)-cyclohexylamino]-methyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



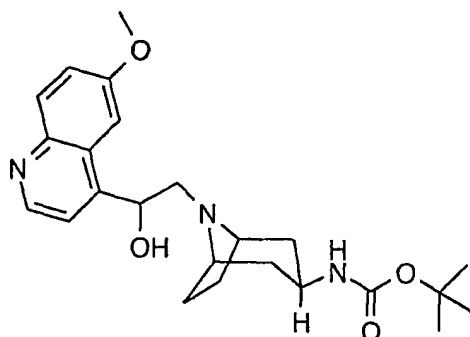
10

In Analogie zu Beispiel 42.e wurde *trans*-6-{[4-(6-Methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yloxymethyl)-cyclohexylamino]-methyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 79% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 456.6 [M+H]⁺).

15

Beispiel 52: 2-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)-amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol

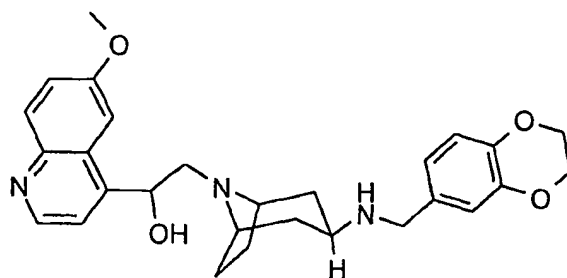
20 52.a) {8-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxy-quinolin-4-yl)-ethyl]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-tert-butylcarbamate



In Analogie zu Beispiel 2.c wurde die Titelverbindung in 82% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 428 $[M+H]^+$).

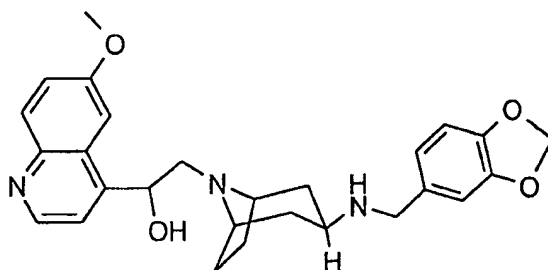
- 5 (8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-tert-butylcarbamat wurde nach *Eur. J. Med. Chem.* 1991 (34) p-646-653 hergestellt.

- 52.b) 2-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-(1RS)-(6-methoxy-
10 chinolin-4-yl)-ethanol



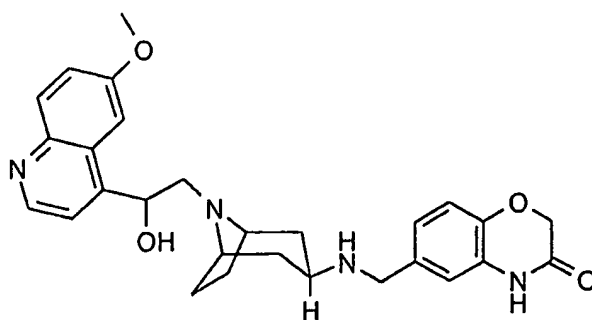
In Analogie zu Beispiel 2.c wurde die Titelverbindung in 86% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 328 $[M+H]^+$).

- 15 Beispiel 53: 2-{3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



In Analogie zu Beispiel 2.e wurde 2-{3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol in 62% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 462 [M+H]⁺).

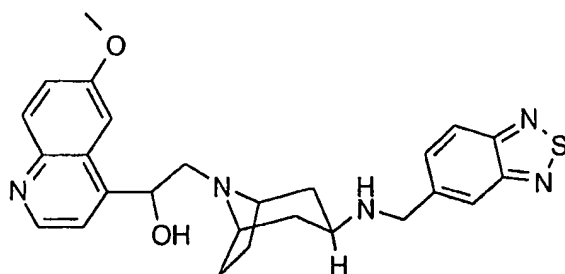
Beispiel 54: 6-({8-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylamino}-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



In Analogie zu Beispiel 2.e wurde 6-({8-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylamino}-methyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 7% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 489 [M+H]⁺).

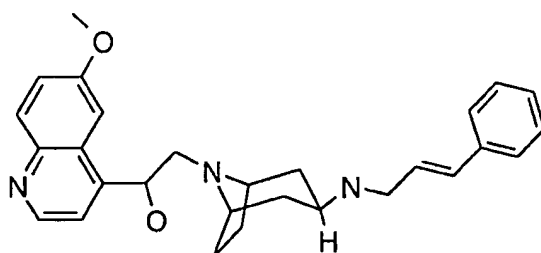
Beispiel 55: 2-{3-[(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol

82



In Analogie zu Beispiel 2.e wurde 2-{3-[(Benzo[1,2,5]-
thiadiazol-5-ylmethyl)-amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol in 59% Ausbeute
5 hergestellt (MS (EI) m/z 476 [M+H]⁺).

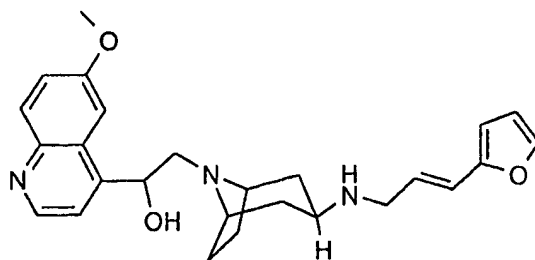
Beispiel 56: 1-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-2-[3-(3-phenyl-allylamino)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanol



10

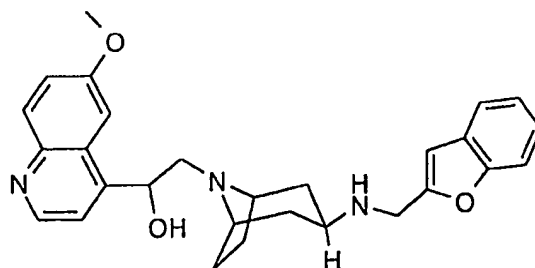
In Analogie zu Beispiel 2.e wurde 1-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-2-[3-(3-phenyl-allylamino)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanol in 44% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 445
15 [M+H]⁺).

Beispiel 57: 2-[3-(3-Furan-2-yl-allylamino)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



In Analogie zu Beispiel 2.e wurde 2-[3-(3-(Furan-2-yl-
allylamino)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1-(6-methoxy-
chinolin-4-yl)-ethanol in 51% Ausbeute hergestellt (MS
5 (EI) m/z 434 [M+H]⁺).

Beispiel 58: 2-{3-[(Benzofuran-2-ylmethyl)-amino]-8-aza-
bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-
ethanol



10

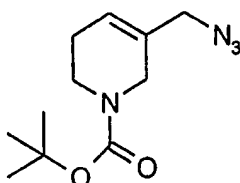
In Analogie zu Beispiel 2.e wurde 2-{3-[(Benzofuran-2-
ylmethyl)-amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-(6-
methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol in 62% Ausbeute hergestellt
(MS (EI) m/z 458 [M+H]⁺).

15

Beispiel 59: 2-(5-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-
ylmethyl)-amino]-methyl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-1-
(6-methoxy-quinolin-4-yl)-ethanol

20 59.a) 5-Azidomethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-tert-butyl-
carbamate

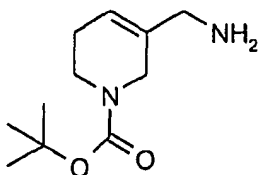
84



Zu einer Lösung von 5-Hydroxymethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-tert-butylcarbamate (*Tetrahedron* 1998, 54, 7045-
5 7056, 2.8g, 13.1 mmol) in DCM (50mL) wurden bei 0C Triethylamin (3.7mL, 26.2 mmol) und tropfenweise Methanesulfonylchlorid (1.2mL, 15.44 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 20 Minuten bei 0C gerührt, bevor eine gesättigte Lösung von NaHCO₃ (40mL) zugegeben
10 wurde und die beiden Phasen getrennt wurden. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (40mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in DMF (50 mL) gelöst und
15 mit Natriumazid (1.7g, 26.1 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde auf 80C erhitzt. Reaktionskontrolle mit LCMS. Nachdem die Reaktion zuende war, wurde das Gemisch abgekühlt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x
20 100mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc-HEX 1-6) gereinigt.
Ausbeute: (2.2g, 9.23 mmol) Oel.
25 MS (EI) m/z 239.4 [M+H]⁺.

59.b) 5-Aminomethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-tert-butylcarbamate

85

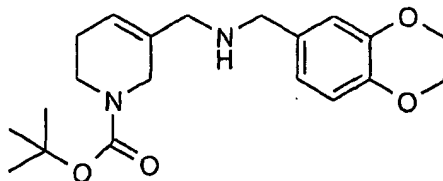


Zu einer Lösung von 5-Azidomethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-tert-butylcarbamate (1g, 4.2 mmol) in THF (25mL) und Wasser (0.250mL) wurde Triphenylphosphin auf Polystyrol
 5 (5.24g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 36 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit THF nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt.

Ausbeute: (0.893 g, 4.2 mmol)

10 MS (EI) m/z 213.4 [M+H]⁺.

59.c) 5-[[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-tert-butylcarbamate

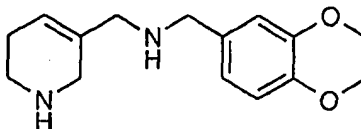


15 Eine Lösung von 5-Aminomethyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-tert-butylcarbamate (0.7g, 3.3 mmol) und 1,4-Benzodioxan-6-carbaldehyd (0.54 g, 3.3 mmol) in THF (2 mL) und DCE (4 mL) wurde während 1h bei Raumtemperatur gerührt. Natriumtriaceoxyborhydrid (0.770 g, 3.81mmol) wurde dann
 20 dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 5h bei Raumtemperatur gerührt, und durch Hydromatrix (benetzt mit ges. NaHCO₃ Lösung) und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc-Hex 2-1 dann EtOAc-MeOH 9-1) gereinigt.

25 Ausbeute: 0.16g, 0.44 mmol (Oel).

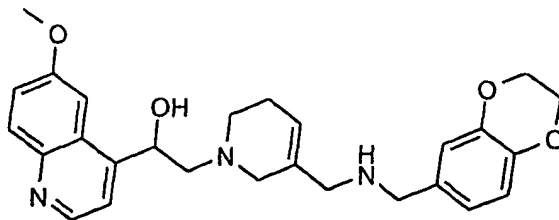
MS (EI) m/z 361 [M+H]⁺.

59.d) (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-ylmethyl)-amin



- 5 Eine Lösung von 5-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-tert-butylcarbamat (0.16 g, 0.44 mmol) in TFA (3 mL) wurde während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, eingeeengt und in ges. Bicarbonatlösung (30 mL) und Dichlormethan (30 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 30mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt.
- 10
- 15 Ausbeute: 0.06 g, 0.23 mmol, 52%(Oel)
MS (EI) m/z 261 [M+H]⁺.

59.e) Titelverbindung



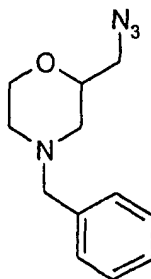
- 20 Eine Lösung von (2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-(1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-ylmethyl)-amin (0.06 g, 0.23mmol) und 6-Methoxy-4-oxiranylnaphthalin (0.06 g, 0.29mmol) in EtOH (2 mL) wurde während 14h auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der
- 25 Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel (DCM-MeOH 9-1) gereinigt.

Ausbeute: 0.025 g, 0.054 mmol, 23% (Schaum)

MS (EI) m/z 462 [M+H]⁺.

Beispiel 60: 2-((2RS)-{[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-
5 amino]-methyl}-morpholin-4-yl)-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-
4-yl)-ethanol

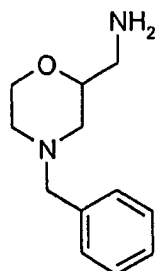
60.a) (2RS)-Azidomethyl-4-benzyl-morpholin



10 Zu einer Lösung von N-Benzyl-2-hydroxymethylmorpholin
(*Synthetic Communications*, 1980, 10(1), 59-73, 5g,
24.12mmol) in DCM (60mL) bei 0°C wurde Triethylamin
(4.88g, 48.25mmol) und tropfenweise Methansulfonylchlorid
(2.25mL, 28.95mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde die
15 Reaktion durch Zugabe von ges. Bicarbonatlösung gestoppt
(50mL). Die organisch Phase wurde mit ges. Kochsalzlösung
(50mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt.
Das Rohprodukt wurde in DMF (50 mL) gelöst und mit
Natriumazid (3.11g, 47.8 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde
20 über Nacht auf 80°C erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt
und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ether (100 mL) und
Wasser (50 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit
Ether (2 x 100mL) extrahiert. Die vereinten organischen
Phasen wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über
25 MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde
mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: (4.23g, 18 mmol, 75%) Oel.

88

MS (EI) m/z 236.2 $[M+H]^+$.

5 60.b) 2-(4-Benzyl-morpholin-(2RS)-yl)-methylamin

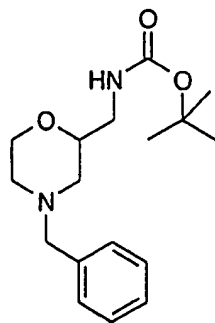
Eine Lösung von 2-Azidomethyl-4-benzyl-morpholin (4.23g, 18mmol) und Triphenylphosphin (9.47g, 36mmol) in THF-Wasser (10-1, 100mL) wurde über Nacht auf 60°C erhitzt.

- 10 Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand in 3N HCl (200mL) und EtOAc (200mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (4*) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit NaOH auf pH 12 gestellt und mit EtOAc (2 x 200mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt.

- 15 Ausbeute: (3.64g, 16.8 mmol, 93%) Oel.

MS (EI) m/z 207.2 $[M+H]^+$.

60.c) (4-Benzyl-morpholin-(2RS)-ylmethyl)-tert-butyl-carbamat



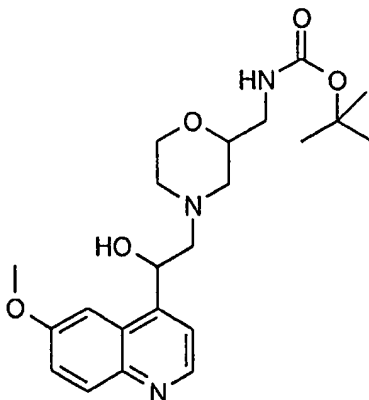
Zu einer Lösung von 2-(4-Benzyl-morpholin-2-yl)-methylamin (1.83g, 8.87mmol) in DCM (45mL) bei 0°C wurde Triethylamin (1.78g, 17.74 mmol) und Di-tert-butyl dicarbonat (2.32g, 10.65mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während
5 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc-Hex 1:1) gereinigt.

Ausbeute: (1.51g, 4.93 mmol, 51%) Oel.

MS (EI) m/z 307.3 [M+H]⁺.

10

60.d) {4-[(2RS)-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-morpholin-(2RS)-ylmethyl}-tert-butylcarbamat



Zu einer Lösung von (4-Benzyl-morpholin-2-ylmethyl)-tert-butylcarbamate (1.51g, 4.93mmol) in THF:MeOH (1-1, 28mL) wurde 20% Pd(OH)₂ (0.7g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 2h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat eingengt. Das Zwischenprodukt wurde in DMF (15mL) gelöst und 6-Methoxy-
20 4-oxiranylchinolin (0.9g, 4.48mmol), Lithium perchlorate (0.477g, 4.48mmol) and Kaliumcarbonat (0.743g, 5.376mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde während 23h auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst und mit
25 Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der

90

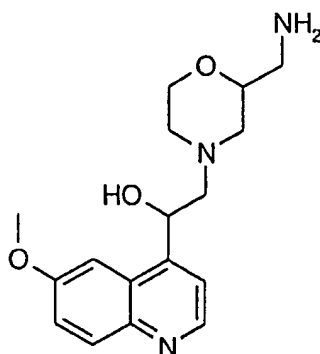
Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: (1g, 2.4 mmol, 48%) Oel.

MS (EI) m/z 418.5 [M+H]⁺.

5

60.e) 2-((2RS)-Aminomethyl-morpholin-4-yl)-(1RS)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



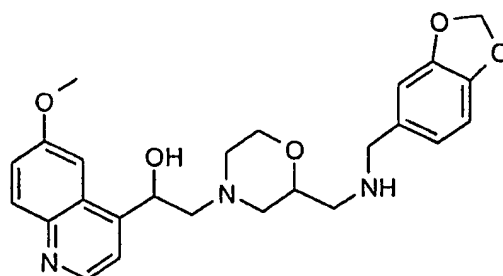
Zu einer Lösung von {4-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-morpholin-2-ylmethyl}-tert-butylcarbamate
 10 (0.95g, 2.27mmol) in DCM (4mL) bei 0°C wurde TFA (2.5mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 1.5h bei Raumtemperatur gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in DCM-MeOH (9-1, 30mL) und Ammoniumhydroxid (20mL)
 15 aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit DCM/MeOH (2 x 30mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: (0.718g, 2.25 mmol, 99%) Oel.

MS (EI) m/z 318.5 [M+H]⁺.

20

60.f) 2-(2-{[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-methyl}-morpholin-4-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol



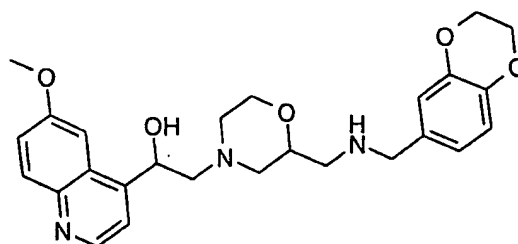
Zu einer Lösung von 2-(2-Aminomethyl-morpholin-4-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol (0.365g, 1.15mmol) in DCM (10.5mL) und methanol (3.5mL) wurde aktiviertes 3A
 5 Molekularsieb (3.485g) und Piperonal (0.172g, 1.15mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor Natriumborhydrid (0.112g, 2.9mmol) zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde noch 2h bei Raumtemperatur gerührt, über Hydromatrix (mit NaHCO₃
 10 benetzt) filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (DCM:MeOH 9:1+ 1% NH₄OH) gereinigt.

Ausbeute: (0.261g, 0.57 mmol, 50%) Oel.

MS (EI) m/z 452.5 [M+H]⁺.

15

Beispiel 61: 2-((2RS)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-morpholin-4-yl)-(1RS)-(6-methoxy-quinolin-4-yl)-ethanol



20 Analog Beispiel 60.f wurde auch 2-(2-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-morpholin-4-yl)-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol in 33% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 466 [M+H]⁺.)

Antibakterielle Aktivität:

Die MHK (ug/ml) dieser Verbindungen wurde gegen folgende
5 Bakterienstämme gemessen: *S. aureus* ATCC 29213, *S. aureus*
I6, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. faecium* vanA E25-1, *H.*
influenzae 11, *E. coli* ATCC 25922, *M. catarrhalis* 117, *S.*
pneumoniae ATCC 49619.

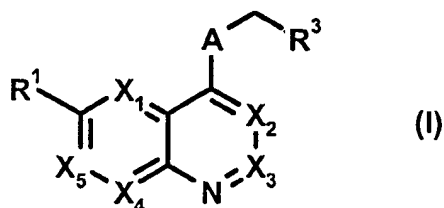
Beispiele 5-6, 8, 11-16, 18-26, 30, 44-45, 47-58 haben
10 eine $MHK \leq 0.125$ gegen mindestens einen der aufgelisteten
Stämme.

Beispiele 1-4, 7, 9-10, 17, 27-29, 34, 42, 43, 46, 59, 61
haben eine $MHK \leq 0.5$ gegen mindestens einen der
aufgelisteten Stämme.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I):

5



wobei

A ein Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoffatom, eine
 10 C₁₋₄ Alkylen-, C₂₋₄ Alkenylen, C₂₋₄ Alkinylen oder eine
 C₁₋₄ Heteroalkylengruppe ist,

X₁, X₂, X₃, X₄ und X₅ unabhängig voneinander
 Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CR² sind,

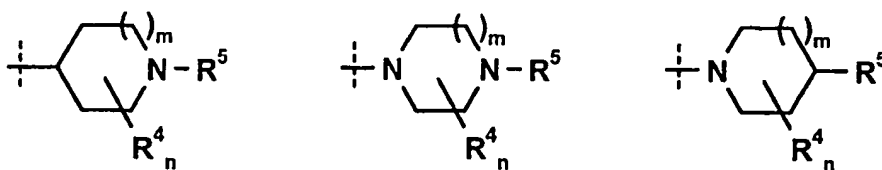
15

R¹ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine
 Hydroxy-, eine Alkyloxy- oder eine
 Heteroalkyloxygruppe ist,

20

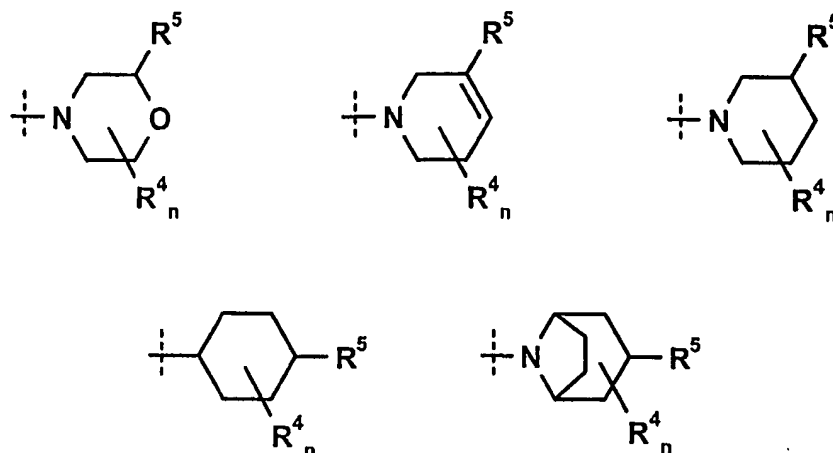
R² ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine
 Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder eine
 Heteroalkylgruppe ist,

R³ aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:



25

94



5 die Reste R^4 unabhängig voneinander eine Hydroxygruppe, eine C_{1-6} Alkyl- oder eine C_{1-8} Heteroalkylgruppe sind,

10 R^5 ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkyl-cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

n gleich 0, 1, 2 oder 3 ist und

15

m gleich 0 oder 2 ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formu-
 20 lierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel CH_2 oder $CH(OH)$ ist.

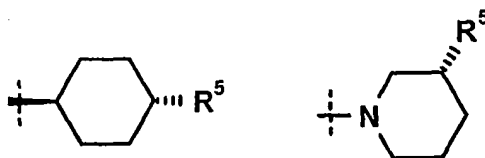
25

95.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei eine der Gruppen X_1 , X_2 , X_3 , X_4 und X_5 ein Stickstoffatom ist und die anderen CH-Gruppen sind oder alle Gruppen X_1 , X_2 , X_3 , X_4 und X_5 CH-Gruppen sind.
- 5 4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^1 ein Halogenatom, eine C_{1-6} Alkyloxy, eine Methyl- oder eine Ethylgruppe ist.
- 10 5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R^1 eine Methoxygruppe ist.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R^4 eine C_{1-6} Heteroalkylgruppe mit ein oder zwei Sauerstoffatomen als einzigen Heteroatomen ist.
- 15 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R^4 eine Gruppe der Formel $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2COOCH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCONH_2$, $-CH_2CH_2COOCH_3$, $-COOCH_3$, $-CH_3$ oder $-(CH_2)_3OH$ ist.
- 20 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei n gleich 0 oder 1 ist.
- 25 9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei R^5 eine Aalkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe ist.
- 30 10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei R^5 eine Gruppe der Formel $-Y-Cy$ ist, wobei Y eine C_1-C_6 Alkylen-, C_2-C_6 Alkenylen- oder C_1-C_6 Heteroalkylengruppe ist, wobei gegebenenfalls ein Wasser-

stoffatom durch eine Hydroxygruppe oder zwei Wasserstoffatome durch eine =O Gruppe ersetzt sein können und Cy eine gegebenenfalls substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe mit 1 oder 2
5 Ringen und 5 bis 10 Ringatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Arylheterocycloalkyl- oder Heteroarylheterocycloalkylgruppe mit zwei Ringen und 9 oder 10 Ringatomen ist

- 10 11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei R^3 aus folgenden Gruppen ausgewählt ist:



12. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine
15 Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 11 und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthalten.
13. Verwendung einer Verbindung oder einer
20 pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Behandlung von Bakterieninfektionen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.